

Aus der Klinik für Innere Medizin
Schwerpunkt Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel,
Infektiologie

Direktor: Prof. Dr. Thomas Gress
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Eine Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von
Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenen
metastasierten neuroendokrinen Tumoren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Moushume Majumder-Möhren geb. Majumder
aus Frankfurt am Main

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
12.01.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiger-Kleiner

Referentin: Frau PD Dr. A. Rinke

1. Korreferent: Herr PD Dr. U. Seifart

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Keine Bearbeitung
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/de>

Für Kilian

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	11
Abbildungsverzeichnis.....	13
Tabellenverzeichnis.....	14
1 Einleitung.....	15
1.1 Definition	15
1.2 Epidemiologie	17
1.2.1 Inzidenz und Prävalenz	17
1.2.2 Nach Geschlecht und Alter.....	18
1.2.3 nach Lokalisation.....	19
1.2.4 nach Grading.....	19
1.2.5 Pankreas	19
1.3 Nomenklatur und Klassifikation	20
1.4 Pathohistologie und Genetik	23
1.4.1 Histologie	23
1.4.2 Genetik.....	23
1.5 Klinisches Auftreten	25
1.5.1 Lokalisationen	25
1.6 Diagnostik	29
1.6.1 Tumorpathologie	29
1.6.2 Tumorbiochemie.....	29
1.6.3 Tumorlokalisation	30
1.7 Therapien.....	32
1.7.1 Operative Maßnahmen.....	32
1.7.2 Intraarterielle Zytoreduktion.....	33
1.7.3 Ablative Zytoreduktion	33
1.7.4 Biotherapie	33

1.7.5	Chemotherapie	35
1.7.6	PRRT	37
1.7.7	Therapiealgorithmus	38
1.8	Zielsetzung und Fragestellung	39
2	Material und Methoden	40
2.1	Datenerhebung und Erfassung	40
2.2	Diagnostische Methoden	43
2.2.1	Histopathologische Untersuchung	43
2.2.2	Bildgebende Verfahren	43
2.2.3	Laborchemische Verfahren	43
2.3	Therapieverfahren	44
2.3.1	Dosis und Anwendungshäufigkeit	44
2.3.2	Toxizität	44
2.3.3	Vorthapien	45
2.4	Statistische Evaluation	46
3	Ergebnisse	47
3.1	Patienteneigenschaften	47
3.1.1	Gesamtgruppe	47
3.1.2	Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe	52
3.2	Therapeutische Wirksamkeit	55
3.2.1	Radiologische Response	55
3.2.2	Laborchemisches Ansprechen	59
3.2.3	Zyklus und Dauer	61
3.2.4	Progressionsfreies Überleben	63
3.3	Prognostische Faktoren	67
3.4	Toxizität	69

3.4.1	Gesamtgruppe	69
3.4.2	Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe	71
4	Diskussion	73
4.1	Wie wirksam ist low-dose Dacarbazin im Vergleich zur Standardtherapie?	76
4.1.1	PanNEN	77
4.1.2	NonPanNEN	78
4.2	Gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen möglichen prognostischen Faktoren und dem progressionsfreien Überleben unter DTIC?	81
4.3	Ist das Nebenwirkungsprofil von Dacarbazin vergleichbar zur Standardtherapie?	83
4.4	Fazit.....	85
5	Zusammenfassung.....	86
	Summary	87
6	Literatur.....	88
7	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	105
8	Danksagung.....	107

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Flourouracil
5-HIES	5-Hydroxy-Indol-Essigsäure
CAPTEM	Capecitabin+Temozolomid
CgA	Chromogranin A
CPM	Cyclophosphamid
CUP	Cancer of Unknown Primary
DOR	Dauer des Ansprechens
DTIC	Dacarbazin
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
FAC	5-Floururacil+Doxorubicin+Cyclophosphamid
FAS	Floururacil+Doxorubicin+Streptozotocin
FOLFIRI	Folinsäure+5-Floururacil+Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure+5-Floururacil+Oxaliplatin
GEP	Gastroenteropankreatisch
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
IFN α	Interferon α
KI	Konfidenzintervall
LabResp	Laborchemisches Ansprechen
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
mPFS	medianes progressionsfreies Überleben in Monaten
mTOR	mammalian target of rapamycin
mTTP	median time to progression
NEC	Neuroendokrine Karzinome
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokrine Tumore
NF1	Neurofibromatose Typ Recklinghausen
NonPanNEN	Extrapankreatische NEN
NSE	Neuronenspezifische Enolase
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberlebensdauer
PanNEN	Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas
PD	Progressive Disease
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission
PRRT	Peptid-Rezeptor-basierte Radiotherapie
RadResp	Radiologisches Ansprechen
RE	Radioembolisation
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenz Ablationen
SD	Stable Disease
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SSA	Somatostatin-Analoga
STZ	Streptozotocin
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation

TMZ	<i>Temozolomid</i>
UE	<i>Unerwünschte Ereignisse</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VT	<i>Vortherapien</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
ZNS	<i>Zentralnervensystem</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz neuroendokriner Tumoren nach Lokalisation und Geschlecht.....	18
Abbildung 2: Nomenklatur und Klassifikation von neuroendokrinen Neoplasien	20
Abbildung 3 : Unterteilung nach der WHO 2019 Klassifikation für GEP-NEN	21
Abbildung 4: Ausschlusskriterien	41
Abbildung 5: Auswertungskategorien.....	41
Abbildung 6: Altersverteilung; Gesamtgruppe	48
Abbildung 7: Untergruppen Radiologische Response; Gesamtgruppe	56
Abbildung 8: laborchemisches Ansprechen pro Patienten; Gesamtgruppe ..	59
Abbildung 9: laborchemisches Ansprechen pro Patienten; PanNEN vs. NonPanNEN	60
Abbildung 10: Verteilung über die Behandlungsdauer für die Gesamtgruppe	61
Abbildung 11: Kaplan-Meier Schätzer für das PFS von Untergruppen	65
Abbildung 12: Kaplan-Meier Schätzer für das progressionsfreie Überleben von Patienten mit PanNEN vs. NonPanNEN	66
Abbildung 13: Verteilung der unerwünschten Ereignisse; Gesamtgruppe	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO 2010 Nomenklatur und Grading System	21
Tabelle 2: Klinik der funktionell aktiven PanNEN	28
Tabelle 3: Nebenwirkungen	44
Tabelle 4: Patienteneigenschaften Gesamtgruppe	47
Tabelle 5: Verteilung der Vortherapien	50
Tabelle 6: Verteilung der Untergruppen; Gesamtgruppe	51
Tabelle 7: Patienteneigenschaften; PanNEN vs. NonPanNEN.....	52
Tabelle 8: Anzahl PanNEN vs. NonPanNEN nach Altersgruppen	53
Tabelle 9: Geschlechterverteilung; PanNEN vs. NonPanNEN.....	53
Tabelle 10: Verteilung nach Differenzierungsgrad; PanNEN vs. NonPanNEN	54
Tabelle 11: Verteilung der Lage der Metastasen; PanNEN vs. NonPanNEN .	54
Tabelle 12: Verteilung nach Anzahl der Vortherapien; PanNEN vs. NonPanNEN	54
Tabelle 13: Überblick Radiologische Response; Gesamtgruppe	55
Tabelle 14: Überblick Radiologische Response; PanNEN vs. NonPanNEN...	57
Tabelle 15: Progressionsfreies Überleben in der Gesamtgruppe	63
Tabelle 16: Univariate Analyse prognostischer Faktoren auf das progressionsfreie Überleben	67
Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse; Gesamtgruppe	69
Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse; PanNEN vs. NonPanNEN.....	71
Tabelle 19: Anzahl der unerwünschten Ereignisse; PanNEN vs. NonPanNEN	72
Tabelle 20: Zusammenfassung von Studien zur DTIC-Behandlung bei NET .	74
Tabelle 21: Zusammenfassung von Studien mit Streptozotocin-Kombination zur Behandlung von NET	76
Tabelle 22: Zusammenfassung von Studien mit Temozolomid als Monotherapie oder in Kombination zur Behandlung von NET.....	79

1 Einleitung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine relativ seltene Erkrankung, deren Inzidenz weltweit ansteigt [49]. Je nach ihrem morphologischen und topografischen Auftreten sind sie äußerst divers und können gut oder bösartig sein; es besteht jedoch stets das Potenzial maligne zu entarten [96].

Diese Mannigfaltigkeit erschwerte seit der initialen Beschreibung der Erkrankung durch Siegfried Oberndorfer vor über 100 Jahren die Befundung, Einstufung und Klassifizierung, wie auch die Wahl eines adäquaten Therapieregimes und der Einschätzung der Prognose [10].

1.1 Definition

Der Begriff „neuroendokrin“ unterteilt sich in zwei Bereiche: "neuro" beschreibt das Vorhandensein von "dense core Granula" [105] in neuroendokrinen Zellen, die in ähnlicher Form in Nervenzellen wiederzufinden sind und Peptide enthalten. [86] "Endokrin" bezeichnet die Funktion der Zellen Monoamine zu bilden und zu sezernieren [51].

Gleich dem beschreibenden Attribut stammen neuroendokrine Zellen embryogenetisch von Stammzellen des Neuroektoderms und des Endoderms ab [47]. Sie treten am häufigsten im gastroenteropankreatischen System und der Lunge auf [66], seltener im Zentralnervensystem (ZNS), Kehlkopf-, Schilddrüsen-, Brustgewebe, Haut und Urogenitaltrakt [77].

Der Terminus „Karzinoid“, von Oberndorfer 1906 eingeführt, bezeichnete ursprünglich einen Dünndarm Tumor, der karzinom-ähnlich wuchs und fälschlicherweise für gutartig eingestuft wurde [74].

Aktuell werden NEN unterschieden in hoch differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET G1/G2/G3) und niedrig differenzierte Karzinome (G3 NEC) [14]. Diese Dichotomie, ein Begriff von Oronsky et al [86], prägt entscheidend den therapeutischen und prognostischen Behandlungspfad des Patienten [87].

Eine kurative chirurgische Intervention sollte in allen Fällen von hochdifferenzierten NET (G1, G2) angestrebt werden. Lokale Verfahren und symptomatische und antiproliferative medikamentöse Behandlung erhalten

Patienten mit nicht-resezierbaren Tumoren [90]. Systemische Chemotherapie ist dagegen die erste Wahl bei NEC [96].

1.2 Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten wurde ein genereller Anstieg der Inzidenz neuroendokriner Tumoren festgestellt [96]. Gründe mitunter können die unter Mediziner größere Bekanntheit der Erkrankung, das Vorhandensein von neueren Diagnostikmethoden, wie auch ein tatsächlicher Anstieg gewesen sein [46].

Aufgrund unterschiedlicher Subtypen und neu erstellter Klassifikationen kommt es zu einer erschwerten Erfassung der Erkrankung. Eine Verzerrung der Datenerfassung ist wahrscheinlich, da diese sich selten auf die Gesamtbevölkerung bezieht. Behandlungszentren beinhalten Kohorten mit wenigen Patienten [67] und bundesweite Krebsregister erfassen nur maligne Formen der NEN, wodurch es zu einer Untererfassung der Inzidenz und Prävalenz kommt [61].

1.2.1 Inzidenz und Prävalenz

Entgegen der häufigen Aussage NEN seien selten [67], ist deren Inzidenz, um drei Beispiele zu nennen, in etwa genauso häufig wie die von Zervixkarzinomen, Multiplen Myelomen und Hodgkin Lymphomen. Wenig Beachtung findet auch die Prävalenz, die die der meisten gastrointestinalen Tumoren, z.B. Magen- und Speiseröhren Karzinomen, übersteigt [127].

Die Inzidenz in Deutschland für NEN lag bei ca. 7700 Neuerkrankungen pro Jahr in dem Zeitraum 2012-2014. Die altersstandardisierte Inzidenzrate betrug ca. 6,1/100.000 Personen pro Jahr. Die Inzidenz für NEN des Verdauungstraktes lag bei ca. 3,6/100.000 Personen [61].

Die Prävalenz von NET betrug dagegen laut dem „Surveillance, Epidemiology and End Results“ (SEER) Register aus den Vereinigten Staaten 103.112 im Jahr 2004 und wies eine Prävalenzrate von 35/100.000 Einwohnern auf [127]. Zehn Jahre später stieg die Prävalenz in den USA 2014 auf 171.321 [30].

Diese hohe Differenz zwischen Prävalenz und Inzidenz könnte auf einer guten Behandlungsfähigkeit der NEN [67] beruhen, wie auch auf der Tatsache, dass die meisten NEN eine gute Prognose und vor allem lange Überlebenszeiten aufweisen [61].

1.2.2 Nach Geschlecht und Alter

Klaus Kraywinkel publizierte epidemiologische Daten für NEN in Deutschland aus den Jahren 2012-2014, worin Frauen etwas seltener als Männer betroffen sind zu erkranken. Die Inzidenzrate für Frauen betrug 5,7/100.000 und für Männer 6,5/100.000. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Erkrankung lag bei 66 Jahren bei Frauen und bei 68 Jahren bei Männern [61].

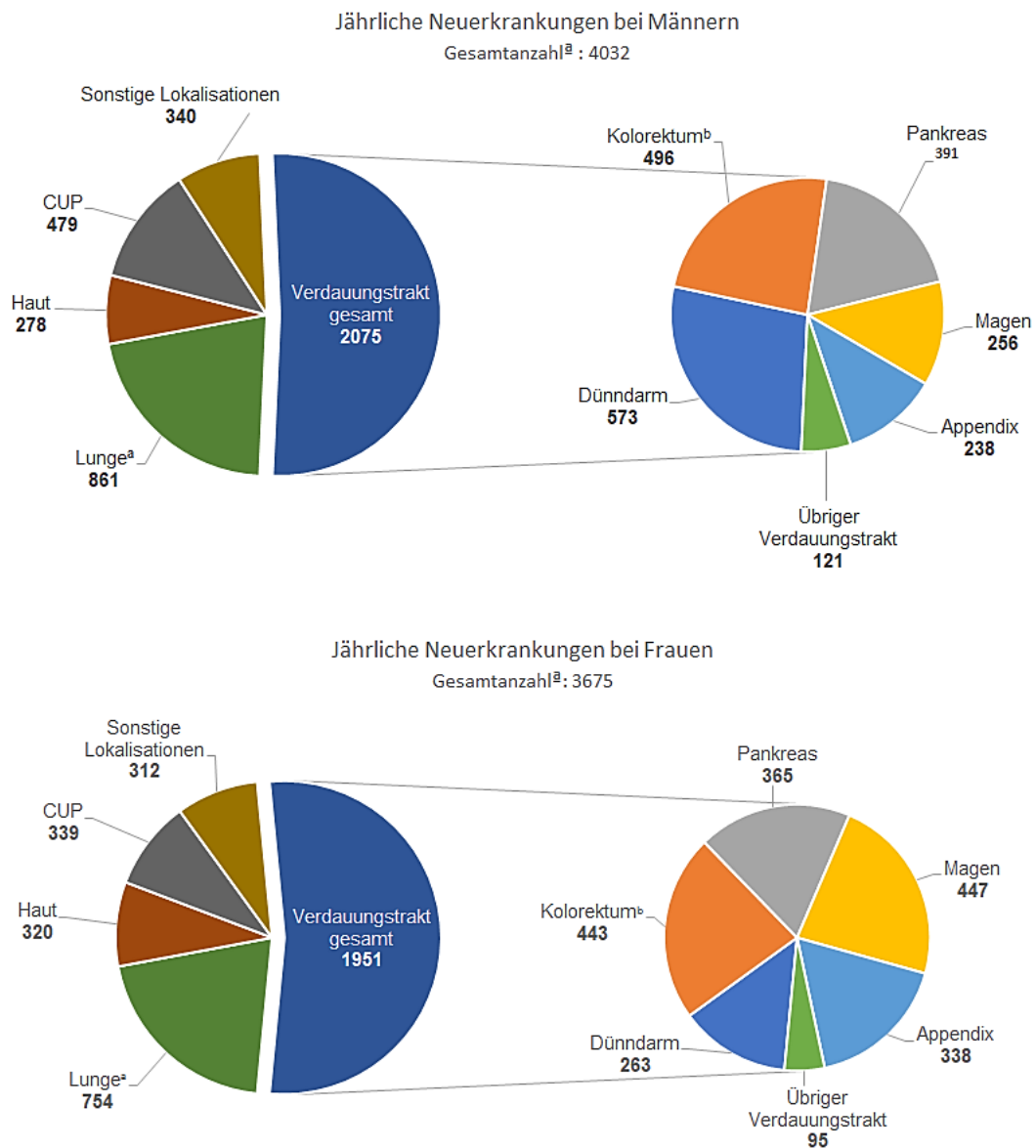


Abbildung 1: Inzidenz neuroendokriner Tumoren nach Lokalisation und Geschlecht (Deutschland 2012-2014) [51]; ^a ohne kleinzellige Bronchialkarzinome; ^b ohne Appendix; CUP: Cancer of Unknown Primary

1.2.3 nach Lokalisation

Klöppel und Kollegen wiesen den neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Traktes (GEP NEN) einen zentralen Schwerpunkt zu, da diese mit ca. 70% den Sitz der meisten NEN ausmachten [56]. In den Ergebnissen von Kraywinkel für Deutschland traten in über 50 % der Fälle GEP NEN auf [61]. Am häufigsten präsentierten sie sich in absteigender Reihenfolge im Dünndarm (13,1% aller NET), Kolorektum (12,2% aller NET), Pankreas, Appendix und Magen (9,5%, 7,8%, 6,7% aller NET). Ein Fünftel aller Fälle betraf die Lunge und jeweils weniger als 10% der Fälle fanden sich in der Haut, in sonstigen Lokalisationen oder waren Karzinome unbekannter Herkunft.

1.2.4 nach Grading

Laut den Daten des SEER 18 Registers aus den Vereinigten Staaten wiesen 67% aller Patienten G1 und G2 Grading auf [30]. Zuzufolge der epidemiologischen Daten aus Deutschland für NEN des Verdauungstraktes zeigten 53% der Patienten G1 und G2 NET auf und 38% NEC [61].

1.2.5 Pankreas

Die Inzidenz für NEN des Pankreas (PanNEN) betrug 0,32/100.000 Personen pro Jahr [82] und machte ca. 9% der Gesamtinzidenz aus. Etwas häufiger sind Männer zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr von der Krankheit betroffen [52, 61]. Da die Tumoren oft lange asymptomatisch sein können, werden PanNET oft in späten Stadien diagnostiziert [52]. Dies spiegelt sich wider in einer der niedrigsten 5-Jahres Überlebensraten aller NEN des Verdauungstraktes [66].

1.3 Nomenklatur und Klassifikation

Bis zur Verwendung der aktuell genutzten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2019 [126] entstanden im letzten Jahrhundert mehrfache Einteilungen für neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Parameter waren z.B. die Embryonalentwicklung, der biochemische Status oder die morphologischen Unterschiede neuroendokrinen Gewebes [66].

Abbildung 2 veranschaulicht die Entwicklung der Nomenklaturen und Klassifikationen auf einer Zeitachse, die bis dato zu keiner einheitlichen Norm für NEN aller Lokalisationen geführt hat [122].

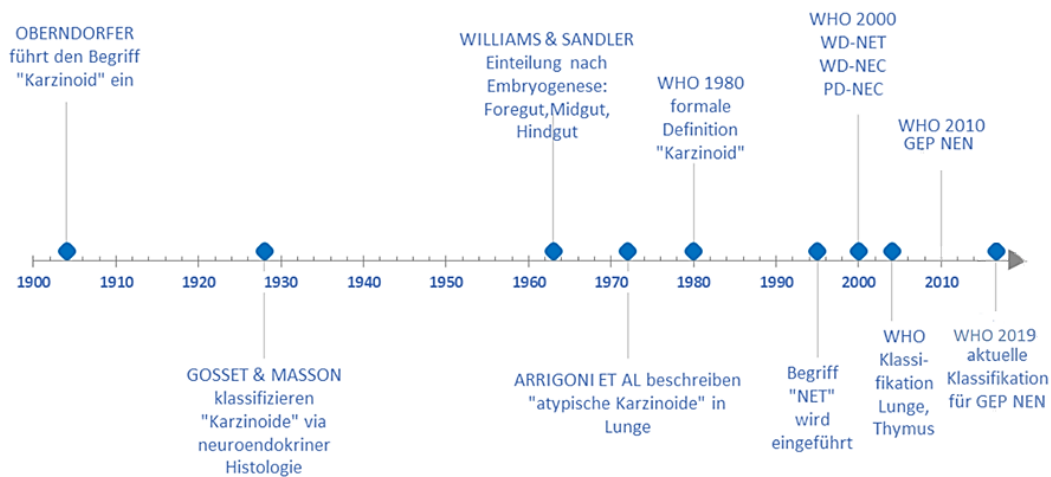


Abbildung 2: Nomenklatur und Klassifikation von neuroendokrinen Neoplasien [74], [72], [125], [7], [28], [17], [57], [118], [95], [68]

WHO: Weltgesundheitsorganisation

NET: Neuroendokrine Tumore

WD-NET: well-differentiated neuroendocrine Tumor

WD-NEC: well-differentiated neuroendocrine Carcinoma

PD-NEC: poorly-differentiated Carcinoma

GEP NEN: gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien

WHO 2000 unterschied hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren von niedrig differenzierten Karzinomen [57]. Darauf baute WHO 2010 auf und fügte als weitere Entscheidungsparameter die Proliferationsrate und Mitoseanzahl der Tumorzellen hinzu [122]. Ziel war es, die vorherigen Klassifikationen zu bündeln

und ein standardisiertes System anzubieten mit drei Einteilungsgraden, welche gleichzeitig prognostische, wie auch therapeutische Hinweise geben sollten [95].

Tabelle 1: WHO 2010 Nomenklatur und Grading System [95]

Grading	Mitosen (10HPF) ^a	Ki-67 (%) ^b
G1	< 2	≤ 2
G2	2 - 20	3-20
G3	> 20	≥ 20

^aAnzahl der Mitosen pro 10 High Power Fields

^bKi-67 Index wird nur bei WHO und ENETS Klassifikationen von gastrointestinalen NET genutzt

NET	{	G1 Hoch differenzierte Tumoren (Ki-67 <3 %)
		G2 Hoch differenzierte Tumoren (Ki-67 3-20%)
		G3 Hoch differenzierte Tumoren (Ki-67 > 20%)
NEC		G3 Niedrig differenzierte Karzinome (Ki-67 >20%)

Abbildung 3 : Unterteilung nach der WHO 2019 Klassifikation für GEP-NEN [91]

NET: Neuroendokrine Tumore; NEC: Neuroendokrine Karzinome

Eine schlechtere Prognose korreliert mit zunehmendem Grading, höherem Stadium und zunehmender Tumorlast. Die oben dargestellte Unterteilung in die zwei Hauptgruppen der neuroendokrinen Tumoren und Karzinome (NET/NEC) ist auf die meisten Organsysteme anzuwenden [87]. So führte die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) ein einheitliches Klassifikationssystem für das gastrointestinale und pankreatische System ein, welches dann von der WHO übernommen wurde [55].

Ein Grading System für die Lunge und den Thymus stammt von der WHO aus dem Jahr 2004 und wurde 2015 revidiert. Diese teilt die Tumoren in Karzinoide und niedrig differenzierte Karzinome ein. Unter den Karzinoiden gibt es die

typischen und atypischen Formen. Die Karzinome unterteilen sich entweder in kleinzellige oder großzellige neuroendokrine Lungenkarzinome [117].

Zusätzlich zum Grading wird das Staging von der ENETS und der WHO anhand von chirurgischen Befunden und bildgebenden Verfahren der Tumorgroße, dem Lymphknotenbefall und der Metastasierung in Anlehnung an Karzinome anderen Ursprungs empfohlen [86, 96]. Die Standards für das Staging von NEN werden von Fachgesellschaften festgelegt. Im Fall des Pankreas und des Appendix unterscheiden sich die Einteilungen geringfügig je nach Fachgesellschaft.

1.4 Pathohistologie und Genetik

1.4.1 Histologie

Neuroendokrine Zellen weisen ein trabekuläres Wachstum auf mit granulareichen Zytoplasma [17, 55]. Ihnen gemein sind die ubiquitär neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin [96], Peptide, die die Zelle produziert und die detektiert werden können [55]. Dies ist eine phänotypische Eigenschaft von NEN [124].

NET mit hochdifferenzierten Zellen zeigen eine große Varianz in ihrer histologischen Erscheinung. Sie können eine organartige Struktur mit balkenartigem, verschachteltem oder gewundenem Wachstumsmuster annehmen [54]. Charakteristisch für den gleichmäßigen Zellkern ist ein "salt and pepper chromatin" [45].

Zellen von niedrig differenzierten NEC vermehren sich eher laminar, weisen einen ungleichmäßigen Zellkern auf und zeigen stark proliferative Merkmale [54], wie Nekrose, einen hohen Mitoseindex und Einbrüche in die Blutbahn [45].

1.4.2 Genetik

In seltenen Fällen treten NEN als Folge von Keimbahnmutationen auf [86]. Etwa 15% aller neuroendokrinen Erkrankung der Lunge und des gastrointestinalen Traktes, sogar 17% der pankreatischen NET, beruhen auf einem familiären Syndrom [33, 106].

Die Multiple endokrine Neoplasie (MEN) 1, eine autosomal dominante Erkrankung, die multifokal in endokrinen Drüsen auftritt, ist die häufigste Form der hereditären NEN [47]. Durch das mutierte Gen *MEN1* wird das Protein Menin abnorm transkribiert, was sich auf die Tumorsuppressoraktivität des Gens auswirkt [45].

Neben der MEN gibt es weitere Formen autosomal dominanter Erkrankungen, die mit NEN assoziiert sind, wie das Von-Hippel-Lindau Syndrom, die Neurofibromatose Typ Recklinghausen (NF1) und die tuberöse Sklerose [47]. Die Erforschung der familiären Syndrome gibt Hinweise auf genetische Alterationen in sporadischen NEN Erkrankungen [33]. Der krankhaft veränderte mTOR (mammalian target of rapamycin) Pathway in NF1 zeigt sich auch bei

sporadischen Mutationen und kann therapeutisch mit mTOR-Inhibitoren angegangen werden [47].

1.5 Klinisches Auftreten

Die Ausschüttung von Hormonen kann zu charakteristischen klinischen Bildern von neuroendokrinen Neoplasien, den Hypersekretionssyndromen, führen [122]. Das Vorhandensein einer klinischen Symptomatik bestimmt, ob eine NEN funktionell aktiv oder nicht aktiv ist [91]. Histopathologisch bestehen keine Unterschiede zwischen den zwei Formen [96]. Funktionell aktive, wie auch funktionell nicht aktive Tumoren sezernieren biogene Stoffe, wobei der Hormonspiegel des Letzteren nicht zur Symptomausbildung genügt [45].

Neuroendokrinen Tumoren wurde ursprünglich die Bezeichnung „karzinom-ähnlich“ zugeschrieben, aufgrund ihres langsamen Wachstums [5]. Diese Eigenschaft weisen funktionell inaktive Tumoren auf, die 90% der gastrointestinalen und 70% aller NEN ausmachen [48, 96]. Sie sind häufig asymptomatisch und werden im Rahmen von bildgebender Diagnostik inzidentell entdeckt [96] oder führen erst zur klinischen Erscheinung bei fortgeschrittener Größe des Tumors bzw. der Metastasierung [27]. Ihre verdrängende Form kann zu Darmobstruktionen, oder -ischämien führen und zeigt sich durch abdominelle Schmerzen oder Ikterus [27].

Mit Ausnahme des Insulinoms besitzen funktionell aktive Tumoren (10-30% der PanNEN [48]) ein hohes Potenzial maligne zu entarten und in einem frühen Stadium zu metastasieren. Die Leitsymptomatik entwickelt sich aus der Hormonwirkung des Sekretionsproduktes des Primärtumors oder dessen Metastasen [96]: so besteht bei einem Insulinom eine Hypoglykämie und bei einem Gastrinom eine Hypersekretion der Magensäure [10].

1.5.1 Lokalisationen

Der Magen-Darm Trakt ist in über der Hälfte aller Fälle der häufigste Lokalisationsort für NEN. Jeder vierte Patient hat einen neuroendokrinen Tumor im Dünn- oder Dickdarm. Tumoren des Pankreas, Appendix oder des Magens betreffen 5% bis 10% aller Patienten mit NEN [61].

a. NEN des Magen

Der Magen ist eine der häufigeren Lokalisationen für NEN, insbesondere des Typ 1 Magen-NET [83]. In den meisten Fällen handelt es sich um funktionell inaktive Tumoren. Sie werden in drei Typen unterteilt. Typ 1 tritt im Rahmen der Autoimmungastritis auf. Typ 2 ist assoziiert mit dem Zollinger Ellison-Syndrom und MEN 1 und zeigt sich durch die Refluxkrankheit GERD und Durchfälle. Typ 3 tritt unabhängig von einer Gastrinsekretion auf und zeigt ein deutlich höheres malignes Potential mit häufiger Metastasierung und ungünstiger Prognose [16, 34].

b. NEN der Appendix

Selten auftretender, meist funktionell inaktiver und benigner Tumor, der oft nach Appendektomien als Zufallsbefund histopathologisch nachgewiesen wird [44].

c. NEN des Kolorektums

Zweithäufigste Lokalisation von NEN des Gastrointestinaltraktes. Sie treten in der Regel als funktionell inaktive Tumoren auf.

d. NEN des Dünndarms

Am häufigsten treten NEN im Bereich des Dünndarms auf, wobei das Ileum ca. zehnmal häufiger als Lokalisationsort betroffen ist als das Duodenum oder das Jejunum [66]. Je nachdem auf welches Register man zugreift variieren die Häufigkeitsangaben [82].

Karzinoid Syndrom

Das klinische Bild des Karzinoid Syndroms geht einher mit dem typischen Auftreten von Flush und Durchfällen, seltener asthmatischen Beschwerden bei Atemwegsverengungen und Hypotonien. Getriggert wird dies hauptsächlich durch das Peptidhormon Serotonin, welches von neuroendokrinen Kulchitsky Zellen des Jejunums und Ileums ausgeschüttet wird [10]. Serotonin wird durch

die Leber und die Lunge in seine inaktive Komponente 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure verstoffwechselt. Bei Vorhandensein von Lebermetastasen wird der First-Pass Effekt umgangen und die beschriebene Symptomatik entwickelt sich [130]. Serotonin verursacht neben vaso- und bronchokonstriktorisches Veränderungen auch fibrotische an den rechten Herzklappen. Dies führt im Verlauf zu einer Rechtsherzinsuffizienz. Die linke Herzhälfte wird in den meisten Fällen aufgrund der Serotonin-Metabolisierung durch den Lungenkreislauf nicht betroffen [70].

e. NEN des Pankreas [10]

Die ehemalige Bezeichnung, Inselzell-Karzinom, beschreibt den Entstehungsort der Hormone, die ein klinisches Bild auslösen können, die mit einem Hormonsyndrom einhergehen können oder asymptomatisch sind. NEN des Pankreas sind häufig maligne, eine Ausnahme bilden Insulinome, die zu über 90% benigne sind.

Die häufigsten Typen gut differenzierter Pankreas NEN sind funktionell inaktive Tumoren, gefolgt von Insulinomen, Gastrinomen und Glukagonomen [67].

Eine Zusammenfassung der klinischen Symptome von funktionell aktiven PanNEN ist in Tabelle 2 zu sehen.

Insulinome und Glukagonome treten nur im Pankreas auf und können gut symptomatisch behandelt werden. Gastrinome befinden sich im Pankreas oder Duodenum und sind in der Regel funktionell aktiv. VIPome, welche in neun von zehn Fällen ausschließlich im Pankreas entstehen, Somatostatinome und ACTH-produzierende Tumoren sind äußerst selten auftretende NEN.

Tabelle 2: Klinik der funktionell aktiven PanNEN [23]

Tumor	Hormon	Vor- kommen %	Malig- nität %	Klinik	Labor- parameter
Insulinom	Insulin	40-60	<10	Hypoglykämie	Insulin, pro-Insulin, C-peptid, 72h Hunger- versuch Insulin/Glu- kose Quotient
Gastrinom	Gastrin	20-50	60-90	Reflux, Gastritis, Durchfall, Ulzerationen	nüchtern Gastrin Sekretin- Stimulations- test
Glukago- nom	Glukagon	Selten	50-80	Diabetes mellitus, Tiefe Venenthrom- bosen, Depression	Glukagon
Somatosta- tinom	Somato- statin	Selten	>70	Diabetes, Durchfall, Hypochlor- hydrämie, Cholelithiasis	Somatostatin
VIPom	Vasoaktives Intestinal Peptid	Selten	40-70	Wässriger Durchfall, Hypokaliämie, Achlorhy- drämie	VIP

1.6 Diagnostik

Die Diagnostik zielt auf eine lückenlose histopathologische, biochemische und radiologische Evaluierung des Patienten, um eine adäquate und stadiengerechte Therapie festzulegen. Die Erfassung, wie auch die darauf basierenden Therapieentscheidungen und Prognosestellungen sind nur auf interdisziplinärer Ebene möglich.

1.6.1 Tumorpathologie (s.a. 1.4.1 Histologie)

Zu den Minimalkriterien der Klassifikation NENs gehören

- die histologische Einteilung in NET oder NEC
- der Nachweis des neuroendokrinen Charakters durch Färbung auf CgA und Synaptophysin [98]
- Bestimmung des Ki-67 Rate als Basis des Gradings

Chromogranin A ist ein hochspezifischer „pan-neuroendokriner Marker“, welcher nicht nur im Plasma, sondern auch in histologischen Gewebspräparaten sichtbar gemacht werden kann [14, 96]. Synaptophysin ist ein weiterer allgemeingültiger Marker für neuroendokrine Zellen. Seine Detektion weist eine hohe Sensitivität auf [14]. Durch monoklonale Antikörper werden die neuroendokrinen Vesikelproteine Synaptophysin und CgA immunhistochemisch sichtbar gemacht. Dies sichert die Diagnose einer neuroendokrinen Neoplasie [92, 123].

Angaben zum Staging erfolgen durch den Pathologen anhand der TNM Klassifikation der jeweiligen Fachgesellschaft.

1.6.2 Tumorbiochemie

Neuroendokrine Tumoren verursachen neben einer allgemeinen Erhöhung von Tumormarkern, spezifischere biochemische Signale, die als Diagnose und Follow-up -Werkzeuge genutzt werden.

Bei Verdacht auf funktionell aktive Tumoren werden, je nach klinischer Symptomatik, hormonbestimmende Labortests durchgeführt (siehe Tabelle 2).

Oft genutzte neuroendokrine Tumormarker sind Chromogranin A (CgA), 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIES) und die neuronenspezifische Enolase (NSE).

Das Enzym NSE ist nur auf bestimmte neuroendokrine Tumoren limitiert und birgt im Vergleich zu CgA eine geringere Sensitivität und Spezifität [8].

5-HIES ist ein Abbauprodukt von Serotonin, das im 24-h Sammelurin nachgewiesen wird und ein bekannter Marker für Dünndarm Neoplasien [59]. Die Bestimmung spielt v.a. bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom eine Rolle, wohingegen die Werte bei Primärtumorlokalisation außerhalb des Dünndarmes und bei funktionell nicht aktiven Tumoren nur selten erhöht sind [8].

Chromogranin A ist ein von neuroendokrinen Zellen synthetisiertes Peptid, das im Patientenplasma nachgewiesen werden kann. Bei GEP NEN ist es in über 90% erhöht. In Sensitivität und Spezifität bietet CgA im Vergleich zu den anderen Markern die aktuell besten Ergebnisse [75]. Erhöhungen können jedoch auch bei non-NEN Erkrankungen auftreten, weswegen eine Empfehlung für die Therapiesteuerung und Nachsorge, aber nicht für die Vorsorgeuntersuchung besteht [98].

1.6.3 Tumorlokalisation

Zur bildgebenden Diagnostik gehören die üblichen Maßnahmen zum Tumornachweis wie Sonografie, Endoskopie und Kontrastmittel-unterstützter Computer- und Magnetresonanztomografie. Daneben gibt es zwei weitere spezifischere Methoden, die auf der Expression von Somatostatin Rezeptoren auf neuroendokrinen Zelloberflächen basieren.

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie beruht auf der Detektion von dem Radionuklid Indium-111 gekoppelt mit dem Somatostatin-Analogon Octreotid, welche dem Patienten injiziert wird [64]. Der Nuklid-Octreotid Komplex lagert sich an die Somatostatin-Rezeptoren des Primärtumors und den Metastasen an und macht diese indirekt sichtbar.

Eine ähnliche, jedoch wesentlich überlegenere Methode ist die Kopplung von einem Somatostatin-Analogen mit dem Radionuklid ^{68}Ga -DOTA-Tyr³ (z.B. ^{68}Ga -DOTA-TOC) und dessen Auswertung in einer PET-CT. Diese Methode erreicht durch eine höhere räumliche Auflösung in der Bildgebung und besserer Distribution des Substrats im Patienten eine hohe Spezifität und Sensitivität [42].

RECIST

Zur Auswertung der bildgebenden Verfahren werden die Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) genutzt. Sie stellen eine standardisierte Herangehensweise zur Messung von Tumorerkrankungen dar. Somit ist eine objektive Bewertung des Ansprechens einer Therapie oder dem Feststellen von einer Progression bzw. Stable Disease einer Tumorerkrankung im CT, MRT und Ultraschall möglich [108].

1.7 Therapien

Der Vielzahl der Subformen neuroendokriner Neoplasien stehen ebenso viele unterschiedliche Therapieansätze gegenüber. Die Entscheidung für den passenden Therapiefad basiert auf individueller Begutachtung des Patienten und auf entsprechende Leitlinien und kann sich je nach Re-Staging verändern [37, 98].

1.7.1 Operative Maßnahmen

Eine chirurgische Intervention sollte in allen Fällen von gut differenzierten NET (G1, G2) bedacht werden [90]. Die Therapie unterliegt engen Grenzen. Je nach Metastasenlokalisierung, Tumorlast, -infiltration und wiederkehrenden Metastasen wird entschieden, ob eine endoskopische, kurative, palliative oder keine operative Versorgung sinnvoll ist [96].

In den meisten Fällen werden NENs in einem fortgeschrittenen Stadium mit Metastasen diagnostiziert, wodurch der kurative Therapieansatz verloren geht. Oligometastasierungen können dabei eine Ausnahme darstellen [85]. Das Ziel einer palliativen chirurgischen Intervention besteht darin, die Lebensqualität zu erhalten und die Krankheitsprogression aufzuhalten [69]. Durch Ausbreitung von verdrängendem fibrotischen Gewebe um einen intestinalen Primärtumor kann es zu Ischämien und Stenosen kommen, die ohne eine Primärtumorresektion lebensbedrohlich enden können [91].

Bei Vorhandensein gut differenzierter Lebermetastasen wird deren Resektion als erster Schritt vor ablativer, embolischer oder medikamentöser Therapie empfohlen, da dies mit den besten Langzeitergebnissen assoziiert ist [69, 85].

Lebertransplantationen können bei ausgewählten Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen oder medikamentösem Nicht-Ansprechen bei funktionellen Symptomen in Betracht gezogen werden. Dies geschieht jedoch selten, da hohe Rezidivraten bestehen [69]. Laut aktueller Forschung unterliegt der Nutzen der Transplantation denen einer konventionellen Kombinationstherapie [84].

1.7.2 Intraarterielle Zytoreduktion

Regionale Verfahren, wie die Transarterielle (Chemo)-Embolisation (TAE/TACE) oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT oder Radioembolisation), helfen Patienten, die von einer chirurgischen Therapie ausgeschlossen wurden und bieten eine Ergänzung und Alternative zur systemischen Chemotherapie. Primäres Therapieziel ist die Reduktion der Tumormasse und im Falle funktionell aktiver Tumoren Symptomlinderung durch Reduktion der Hypersekretion [91].

Bei einer Embolisation (TAE) wird die Sauerstoffversorgung von hepatischen Metastasen durch selektiven Verschluss von Leberarterien unterbunden [91]. Diese Maßnahme kann chirurgisch oder interventionell-radiologisch durchgeführt werden.

Der verlangsamte Blutfluss im Metastasengebiet führt zu einer gesteigerten Wirkungsfläche und hypoxie-induzierten Sensibilität der Tumorzellen auf Zytostatika [102]. Diese Eigenschaft wird bei dem lokalen Verfahren einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) genutzt. Multimodale Therapien, bei denen TACE mit Resektion und Ablation kombiniert wurden, führten zu besseren Ansprechraten [116].

Die Radioembolisation (RE) stellt eine Alternative zur TACE dar. Dabei wird der radioaktive Betastrahler Yttrium-90, mit einem Trägerstoff gebunden, in die Leberarterie injiziert, um sich dort in den Metastasen anzureichern und lokal zu wirken [107].

1.7.3 Ablative Zytoreduktion

Radiofrequenz Ablationen (RFA) bieten eine weitere regionale Therapiemöglichkeit der Tumorreduktion. Das hitzeinduzierte Gewebeabsterben kann in Ergänzung zu medikamentösen und operativen Therapien genutzt werden [69].

1.7.4 Biotherapie

Die Biotherapie nutzt künstlich hergestellte Derivate körpereigener Stoffe, die die Symptome des Hypersekretionssyndroms lindern und das Tumorwachstum

hemmen [91]. Somatostatin-Analoga bilden einen grundlegenden Pfeiler in der Therapie von funktionell aktiven, so wie nicht-aktiven hoch differenzierten NET des gastroenteropankreatischen Systems [85].

1.7.4.1 *Somatostatin-Analoga (SSA)*

Somatostatin reguliert die Ausschüttung endokriner und exokriner Botenstoffe im Körper. Im Gastrointestinaltrakt verlangsamt es die Nahrungspassage. Seine Wirkung entfaltet das Neuropeptid durch Bindung an Somatostatin-Rezeptoren, von denen es fünf Subtypen gibt [65]. Die Rezeptoren befinden sich sowohl auf gesundem, wie auch malignem Gewebe. Die Rezeptorendichte ist je nach Differenzierungsgrad des Tumors unterschiedlich, hoch differenziertes Gewebe besitzt mehr Rezeptoren; niedrig differenziertes Gewebe weniger Rezeptoren [76].

Der Nachteil des Peptids besteht in seiner kurzen Halbwertszeit von wenigen Minuten [24]. Lang wirksame Analoga, wie Octreotid, Lanreotid und Pasireotid wurden daher entwickelt und können als Depotpräparate eine Wirkdauer von bis zu 4 Wochen erreichen [76]. Neben der symptomreduzierenden Wirkung von SSA wurde ein inhibitorischer Effekt auf das Tumorwachstum festgestellt. Zwei Placebo-kontrollierte Studien unterstreichen diese Wirkung bei Patienten mit funktionellen, wie auch non-funktionellen neuroendokrinen Tumoren [18, 97].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind häufig milde und meist gastrointestinaler Natur (Blähungen, Übelkeit, Steatorrhoe) und können medikamentös behandelt werden [85].

1.7.4.2 *Interferon α (IFN α)*

Das Zytokin IFN α wirkt inhibitorisch auf das Tumorwachstum. Es aktiviert eine Kaskade an Immunantworten, hemmt die Vaskularisierung des Tumors und löst Apoptosemechanismen aus [88]. IFN α weist vermehrt Nebenwirkungen auf, weswegen es nicht als Erstlinientherapie eingesetzt wird. Eine Empfehlung besteht bei Somatostatin-Rezeptor negativen neuroendokrinen Tumoren [98].

1.7.4.3 *Molekular zielgerichtete Therapie*

Bei der „targeted“ Therapie binden modifizierte Liganden zielgerichtet an zellwandständige Rezeptoren oder intrazelluläre Kinasen in neuroendokrinen Zellen. Dabei modulieren sie eine Signalkaskade, die für das Tumorwachstum wichtig ist und wirken so antiproliferativ [96]. Eine primäre Empfehlung für diese Therapieform besteht aktuell nur für progressive PanNEN und sekundär für intestinale NEN mit hoher Tumorlast oder voranschreitender Progression [90].

Vascular endothelial growth factor (VEGF) -Rezeptoren sind auf der Oberfläche von NEN exprimiert. Sunitinib, ein Signaltransduktionsinhibitor, bindet an diese Rezeptoren und hemmt eine Tyrosinkinase, deren Signalkaskade die Vaskularisierung des Tumorgewebes stimulieren würde [86].

Eine veränderte Expression des mTOR (mammalian target of rapamycin) Signalpfads beeinflusst die Entstehung neuroendokriner Tumoren [21]. Das Immunsuppressivum Everolimus greift therapeutisch die Serin/Threonin-Kinase (mTOR) an und hemmt die T-Zell-Aktivierung und wirkt dadurch dem Tumorwachstum entgegen [129].

1.7.5 Chemotherapie

Die Wirkung der zytotoxischen Medikamente ist abhängig von der Lokalisation und dem Differenzierungsgrad des Tumors. Extrapankreatische gut differenzierte NET sprechen in der Regel ungenügend auf Chemotherapeutika an [23]. Ein Grund könnte das langsame Wachstum der Tumore sein und die verringerte Aktivität des Zellzyklus [109].

Für NET des Pankreas mit hoher Tumorlast und -progression, sowie NEC ist die Chemotherapie dagegen die erste Wahl [96].

1.7.5.1 *gut differenzierte PanNEN (G2, G3)*

Patienten mit gut differenzierten PanNEN sprechen gut auf alkylierende Zytostatika, wie Streptozotocin (STZ) und Dacarbazin (DTIC) an [23]. Die Kombinationstherapie Streptozotocin und 5-Fluorouracil (STZ/5-FU) weist im Durchschnitt ein objektives Ansprechen von ca. 40% auf und wird seit über 30

Jahren als Standardtherapie verwendet. Weitere Kombinationsmöglichkeiten mit Doxorubicin, statt 5-FU, zeigen ebenfalls gute Ansprechraten, die Anwendung wird jedoch durch ein dosisabhängiges Nebenwirkungsprofil limitiert [35, 80]. Das Therapieregime nach Moertel empfiehlt alle 6 Wochen einen Zyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen der Zytostatikagabe von 500mg/m² STZ durchzuführen [80]. Die Nebenwirkungen von STZ beschränken seinen Nutzen. Patienten leiden oft an Übelkeit, gesteigerter Infektanfälligkeit und Niereninsuffizienz [23].

Mit Temozolomid und Capecitabin (CAPTEM) besteht eine wirksame, jedoch weniger gut erforschte Alternative zur Standardtherapie [90]. Temozolomid ist ein Prodrug des Metaboliten von Dacarbazin und Capecitabin von 5-Fluorouracil, was eine orale Verabreichung ermöglicht. Sie zeigen in verschiedenen Studien ein objektives Ansprechen von 20-70% mit geringen Nebenwirkungen an [94, 113]. Die aktuell größte retrospektive Serie mit CAPTEM wurde von Cives et al. durchgeführt. Ein objektives Ansprechen von ca. 54% wurde dabei erreicht [25].

1.7.5.2 *extrapulmonale NEC (G3)*

Niedrig differenzierte Karzinome mit hoher Proliferationsrate (Ki-67 >20%) treten sehr selten auf, sind aber hoch aggressiv in ihrer Wachstumsdynamik [122]. Unter den gastroenteropankreatischen NEN sind sie am häufigsten im Kolon vertreten [83]. Aufgrund ihrer Seltenheit werden therapeutische Empfehlungen aus wenigen retrospektiven Studien entnommen oder anhand von Leitlinien von kleinzelligen Bronchialkarzinomen, denen sie histologisch und klinisch ähneln, abgeleitet [43].

Als Erstlinientherapie werden platin-basierte Zytostatika kombiniert mit Etoposid. Bei Progression gibt es die Kombination mit FOLFOX und FOLFIRI (Folinsäure+ 5-Fluoruracil+ Oxaliplatin bzw. Irinotecan) [90]. Ein erhöhtes Ansprechen findet sich bei neuroendokrinen Karzinomen mit Ki-67 > 55% bei gleichzeitig schlechterer Prognose. Das Überleben variiert zwischen wenigen Monaten und anderthalb Jahren unter Chemotherapie. Im Gegensatz dazu unter best supportive Care median einen Monat [122].

1.7.6 PRRT

Bei der Peptid-Rezeptor-basierten Radiotherapie wird das Verfahren der targeted Therapie genutzt. Dabei wird die Kopplung von Beta- oder gamma-emittierenden Radionukliden an Somatostatin-Analoga genutzt. Durch selektive Bindung an den Somatostatin Rezeptoren Typ2 wirken ¹⁷⁷ Lutetium oder ⁹⁰ Yttrium lokal auf die neuroendokrinen Zellen [12, 13, 96]. Die Indikation zur PRRT wird v.a. bei Patienten mit Progress nach initialer SSA Therapie gesehen [112]. In einer prospektiv randomisiert kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von PRRT bei progredienten Midgut NET (Jejunum, Ileum, Appendix, rechtsseitiges Kolon) festgestellt. Die Radiorezeptorthherapie zeigte bei Patienten gute Effekte und ein höheres Gesamtüberleben [112]. Nebenwirkungen wirken sich auf die Nieren und das Knochenmark aus [58].

1.7.7 Therapiealgorithmus [98]

Die Symptom- und Wachstumskontrolle sind die beiden Bausteine auf denen die Therapieansätze für nicht kurativ-behandelbare NET(G1/G2) aufgebaut werden.

Bei funktionellen NET mit Karzinoid Syndrom wird mit SSA behandelt. Bei Refraktärität kommt es zu einer Dosiserhöhung oder dem Nutzen von IFNa bzw. molekular zielgerichteten Therapien, Leberinterventionen oder neuen Serotoninsynthesehemmern.

Insulinome und Gastrinome werden in erster Linie spezifisch mit Diazoxid oder Protonenpumpeninhibitoren behandelt. Besteht hier kein Ansprechen kann mit ablativen Maßnahmen oder SSA ein zweiter Therapieversuch gestartet werden.

SSA können sowohl bei Patienten mit intestinalen als auch pankreatischen Tumoren zur Wachstumshemmung als erste Therapie gegeben werden. Vorrausgesetzt es bestehen eine niedrige Proliferationsrate (Ki-67<10%), niedrige Tumorlast und Dynamik und die Tumorerläsionen weisen einen Somatostatinrezeptorbesatz auf. Bei Tumoren mit niedriger Tumorlast besteht außerdem die Therapiestrategie des „Abwarten und Beobachten“. Kommt es zu einem Progress, kann ein lokal zielgerichtetes Therapieverfahren folgen. Patienten mit pankreatisch gut differenzierten Tumoren mit hoher Tumorlast erhalten direkt eine Chemotherapie.

Fortgeschrittene NET (G3) und NEC werden mit Chemotherapeutika als Erstlinientherapie behandelt. Hier bedingt die Lokalisation und der Differenzierungsgrad welches Zytostatikum verabreicht wird.

1.8 Zielsetzung und Fragestellung

Dacarbazin (DTIC), ein alkylierendes Zytostatikum, bietet eine Alternative zur Standardchemotherapie in der Behandlung von neuroendokrinen Neoplasien. In den letzten drei Jahrzehnten wurden mehrere Studien zu seinem Nutzen mit teils vielversprechenden Ansprechraten bis zu 50% durchgeführt. Bei der Gabe von höher dosiertem DTIC (850mg/m²) zeigten sich jedoch relevante Nebenwirkungen.

Die Fragestellungen dieser Arbeit waren:

1. Welche Wirksamkeit zeigte die Gabe von niedrig dosiertem DTIC (650mg/m²) bei Patienten mit gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren?
2. Gab es signifikante Zusammenhänge zwischen möglichen prognostischen Merkmalen und dem progressionsfreien Überleben unter DTIC?
3. Wie unterschied sich das Nebenwirkungsprofil von DTIC zu dem des Standardchemotherapeutikums?

Die Zielsetzung bestand in dem Feststellen:

- eines objektiven Ansprechens unter Chemotherapie
- der klinischen Wirksamkeit anhand des progressionsfreien Überlebens
- von prognostischen Parametern, die eine Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben hatten
- der Anzahl der unerwünschten Ereignisse unter DTIC

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung und Erfassung

Die Erhebung des Patientenguts erfolgte aus einem Datenbestand des Zentrums für neuroendokrine Tumoren des Universitätsklinikums Marburg aus den Jahren 1992 bis einschließlich 2013. Bei der Datenerfassung wurde auf verschiedene Quellen zurückgegriffen. Die Informationen wurden dem internen Krankenhaus-Informationssystem ORBIS, sowie dem Zentralarchiv und dem Archiv des Instituts der Pathologie entnommen. Alle Patienten, die nach der Liste der Apotheke in unserem Hause im genannten Zeitraum eine DTIC-Monotherapie bei NEN erhielten, wurden in diese retrospektive Studie aufgenommen.

Der gesamte Beobachtungszeitraum betrug 11 Jahre und 3 Monate. Patienten, die im Laufe dieser Periode rekrutiert wurden, hatten kürzere Beobachtungszeiträume.

Einschlusskriterien für die Erhebung in dieser Studie waren Patienten mit

- histologisch gesicherter neuroendokriner Neoplasie
- Erfassung des Verlaufes der Erkrankung unter DTIC Chemotherapie nach RECIST 1.1 Kriterien
- Erhalt von mindestens 1 Zyklus des Chemotherapeutikums Dacarbazin und mindestens 1 radiologisches Follow-Up

Für die retrospektive Studie wurden zu Beginn 84 Patienten eruiert, die zur Behandlung eines neuroendokrinen Tumors Dacarbazin erhalten hatten. Bedingungen zum Einschluss in das Kollektiv waren Informationen wie der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung, die Lokalisation des Tumors, die Anzahl an Vorbehandlungen und der Rezeptorstatus.

Zum Ausschluss aus dem Kollektiv führte bei zwei Patienten der in einer Referenzpathologie histologische Nachweis eines non-neuroendokrinen Tumors. Der Ausschluss eines weiteren Patienten erfolgte aufgrund der

Weiterbehandlung in einem institutsfremden Haus, dessen Kontaktangaben in den Patientenakten fehlten. Die Patienten unterliefen während der Therapie alle 12 Wochen ein radiologisches Follow-Up. Zum Ausschluss kam es bei 6 Patienten, die keine Bildgebung vorweisen konnten, da sie innerhalb der ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn verstarben.

Somit blieben 75 Patienten zur Erfassung der Studie übrig. Abbildung 4 zeigt eine Übersicht der Exklusionsgründe.

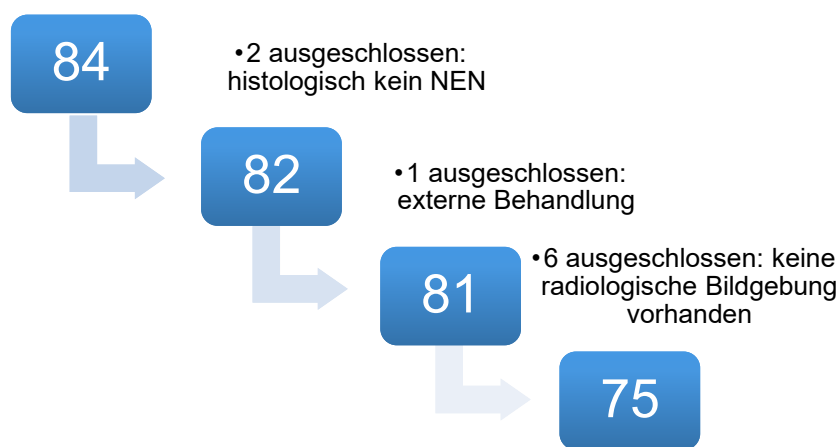


Abbildung 4: Ausschlusskriterien
NEN: Neuroendokrine Neoplasien

Unter den 75 Patienten wurden 40 Männer und 35 Frauen behandelt. Die Patienten erhielten intravenös 650mg/m² DTIC alle 4 Wochen. Radiologisches und laborchemisches Follow-Up erfolgte alle 3 Monate.

Folgende Kategorien wurden zur Auswertung der Studie genutzt:

Ansprechrates nach RECIST 1.1	Tumorklassifikation	PFS	Geschlecht	Alter
Grading	Anzahl an Vortherapien	Anzahl an Nebenwirkungen	Höhe des CgA Spiegel	Lokalisation der Metastasen

Abbildung 5: Auswertungskategorien
PFS: Progressionsfreies Überleben; CgA: Chromogranin A

Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe

Der These zugrundeliegend, dass neuroendokrine Tumoren des Pankreas sensativer auf Zytostatika reagieren als extrapankreatische NEN, stellten wir ein Pankreaskollektiv auf. Es entstand eine Gruppe von 50 Patienten mit PanNEN, die 67% des Gesamtkollektivs ausmachte. Die Ergebnisse der Pankreas Gruppe wurde mit denen der extrapankreatischen Gruppe verglichen.

2.2 Diagnostische Methoden

2.2.1 Histopathologische Untersuchung

Den Arztbriefen der Pathologie wurden histopathologische Informationen entnommen. Darunter der Differenzierungsgrad, die mitotische Aktivität pro 10 High Power Fields und die Proliferationsrate der monoklonalen Antikörper Ki-67 bzw. MIB-1.

2.2.2 Bildgebende Verfahren

In dieser Studie wurden CT und MRT Aufnahmen genutzt. Diese wurden in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Marburg nach RECIST1.1 Kriterien ausgewertet. Bilder, die Patienten von fremden Kliniken mitbrachten, wurden von der Klinik für diagnostische und Interventionelle Radiologie erneut ausgewertet.

Messungen alter Arztbriefe, die vor dem Jahr 2000 entstanden, wurden nach neuen Kriterien eingestuft.

Die Messungen sollten zum Therapiestart, spätestens 4 Wochen danach, begonnen haben.

2.2.3 Laborchemische Verfahren

Serum Chromogranin A wurde vor Therapiebeginn abgenommen. Bei Patienten mit initial erhöhten CgA Werten ($>100\mu\text{g/l}$) wurden Verlaufswerte auf ein Ansprechen untersucht. Bei Absenken der Werte um $\geq 30\%$ wurde ein laborchemisches Ansprechen festgelegt, bei Anstieg um $\geq 20\%$ eine Progression.

2.3 Therapieverfahren

2.3.1 Dosis und Anwendungshäufigkeit

Der Beginn der Behandlung mit DTIC fand nach dokumentiertem Tumorbefund statt. In Abständen von vier (bis zu acht) Wochen wurde den Patienten unter ärztlicher Aufsicht intravenös 650mg/m² DTIC über 60 Minuten verabreicht. Als Prämedikation wurde das Antiemetikum Granisetron gegeben. Das Re-Staging erfolgte in einem Intervall von drei Monaten und beinhaltete eine Prüfung des biochemischen und morphologischen Ansprechens durch Abnahme von CgA und der Durchführung einer CT oder MRT.

2.3.2 Toxizität

Der gesundheitliche Zustand jedes Patienten wurde als Ausgangszustand zu Beginn der Behandlung erfasst und dokumentiert. Die unter der Therapie auftretenden Nebenwirkungen wurden bei jeder DTIC-Gabe in Arztbriefen aufgezeichnet und nach den Common Toxicity Criteria klassifiziert. Zwischen neu aufgetretenen Nebenwirkungen und vorbestehenden Symptomen wurde differenziert. Letztere fielen bei keiner Verschlechterung aus der Erfassung heraus.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden gemäß Tabelle 3 im Rahmen der Studie erfasst.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

gastrointestinale Beschwerden	Blutbildungs- Veränderungen	Leberenzym erhöhungen
Emesis	Thrombopenie	Bilirubin
Nausea	Leukozytopenie	Transaminase
Diarrhoe	Anämie	

2.3.3 Vortherapien

Zur Erfassung der Vortherapien wurden die Arztbriefe nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose angefordert und Therapien im Zusammenhang mit der Erkrankung notiert. Es wurde nach Anzahl und Art der verabreichten Therapeutika unterschieden.

2.4 Statistische Evaluation

Die Erfassung der Daten und die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen STATA 15.1 (StataCorp. 2017, College Station, TX, USA) und EXCEL 2016 (Microsoft, Redmond, USA). Zur Analyse binärer und kategorialer Daten wurde der Chi-Quadrat- bzw. der Exakte Fisher Test genutzt. Ordinale Datensätze wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen Test analysiert. In der Ereigniszeitanalyse diente der Kaplan-Meier Schätzer der grafischen Darstellung zweier Gruppen und mit dem Log-Rank Test wurden die jeweiligen Ereigniszeiten statistisch ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ definiert. Mit der Hazard Ratio wurden die Ereignisrisiken zweier Gruppen in Verhältnis zueinander gesetzt und mit Hilfe von Cox-Regressionsanalysen konnte der Einfluss mehrerer Variablen auf das Ereignis untersucht werden.

In dieser retrospektiven Studie wurde als primärer Endpunkt die objektive Ansprechrate (overall response rate, ORR) festgelegt.

Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS). Dabei handelt es sich um den Zeitraum zwischen Therapiebeginn und dokumentierter Tumorprogression oder Eintreten des Todes.

Daneben wurde die Toxizität, die Gesamtüberlebensdauer (overall survival, OS: Zeitraum zwischen Therapiebeginn und dem Zeitpunkt des Todes) und die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR: Zeitraum vom Eintreten einer Partial Response bis zum Eintreten einer Progression) erhoben.

3 Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab von Müller et. al im Jahr 2016 veröffentlicht [81]. Die Autorin war an der Akquirierung der Daten beteiligt.

3.1 Patienteneigenschaften

3.1.1 Gesamtgruppe

Tabelle 4: Patienteneigenschaften Gesamtgruppe

Charakteristika	Anzahl	%
Anzahl n	75	100
Alter Mittelwert [Bereich]	56 [27-78]	
Geschlecht		
männlich	40/75	53,3
weiblich	35/75	46,7
Tumorlokalisation		
Pankreas	50/75	66,7
Ileum	11/75	14,7
Bronchus	6/75	8
Magen	1/75	1,3
Rektum	2/75	2,7
Thymus	1/75	1,3
Unbekannter Primärtumor/ CUP	4/75	5,3
Grading		
G1	27/75	36
G2	34/75	45,3
unbekannt	14/75	18,7

Metastasen

keine Metastasen	2/75	2,7
Leber	33/75	44
Leber+	40/75	53,3

Vorthérapien

keine VT	4/75	5,3
1 VT	23/75	30,7
> 1 VT	44/75	58,7
k.A.	4/75	5,3

VT: Vorthérapien; Leber+: hepatische und extrahepatische Metastasen; k.A.: keine Angaben;

In die Studie wurden 75 Patienten mit gut differenzierten metastasierten neuroendokrinen Tumoren aufgenommen. 35 (47,6%) Personen waren weiblichen und 40 (53,3%) männlichen Geschlechts. Bei den weit überwiegenden Patienten erfolgte die Dacarbazin-Therapie als Zweit- oder Drittlinienbehandlung, lediglich bei 4 Patienten stellte die DTIC-Therapie die Erstlinienbehandlung dar.

Zu Beginn der Behandlung lag das mediane Alter bei 55 Jahren [27-78]. Männer waren im Durchschnitt 54 Jahre [27-74] alt und somit vier Jahre jünger als Frauen

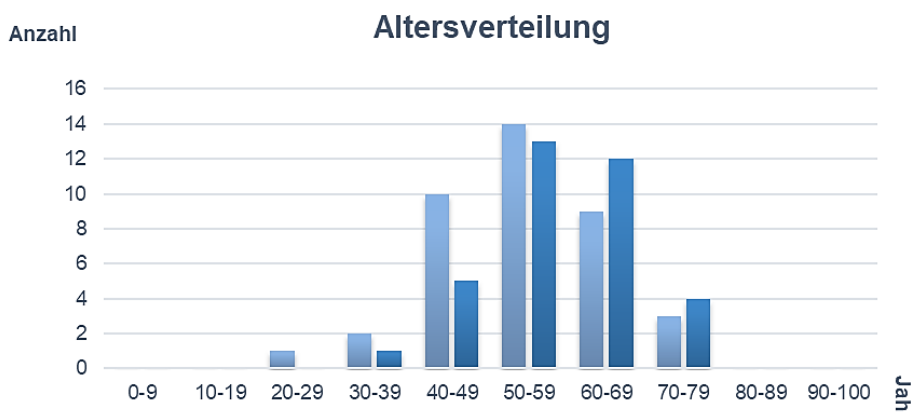


Abbildung 6: Altersverteilung; Gesamtgruppe

mit 58 Jahren [35-78]. Abbildung 6 veranschaulicht den Altersmedian, der bei Männern und Frauen zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr lag.

Anhand der Lokalisation wurde zwischen 11 Patienten mit Ileum-, zwei Rektum-, sechs Bronchus-NETs, vier mit unbekanntem Primärtumor, einem Thymus-, einem Magen- und 50 Pankreas-NETs unterschieden.

Bei 27 (36%) Studienteilnehmer fand man in der Histologie einen G1 differenzierten Tumor, 34 (45,3%) hatten G2 und 14 (18,7%) hatten einen unbekannten Differenzierungsgrad.

2 Patienten wiesen ein lokal-fortgeschrittenes Stadium mit LK-Metastasen auf, bei allen anderen zeigte sich eine Fernmetastasierung. Ein ausschließlicher Befall der Leber wurde bei 33 (44%) Patienten festgestellt und Leber-, wie auch extrahepatische Metastasierungen wiesen mehr als die Hälfte der Teilnehmer auf.

16 verschiedene Vortherapien wurden gezählt und die mediane Anzahl an Vortherapien pro Patienten lag bei zwei [0-5].

Auf der folgenden Seite sieht man in Tabelle 5 die Verteilung der Therapien auf die Patienten.

Tabelle 5: Verteilung der Vortherapien

Vortherapien	Anzahl	%	Vortherapien	Anzahl	%
keine Angaben	4	5,3	keine Vortherapien	4	5,3
5FU	2	2,7	PRRT	2	2,7
Thermoablation	1	1,3	IFN α	30	40
Doxorubicin/5-FU	1	1,3	Gemcitabine	1	1,3
STZ/Doxorubicin	12	16	Äthanolinjektionen	1	1,3
STZ/5-FU	8	10,7	Cisplatin	1	1,3
Octreotid	49	65,3	FAC	1	1,3
SIRT	2	2,7	Chemoperfusion	1	1,3
Mitomycin+Leukovorin	1	1,3	TACE	14	18,7

5-FU: 5-Flourouracil

STZ: Streptozotocin

SIRT: Selektive Interne Radiotherapie

PRRT: Peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie

IFN α : Interferon α

FAC: 5-Flourouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid

TACE: Transarterielle Chemoembolisation

Fünf Untergruppen wurden nach Geschlecht, Alter, Differenzierungsgrad, Anzahl der Vortherapien und der Lage der Metastasen gebildet.

• **Frauen vs. Männer**

• **< 60 Jährige vs. ≥ 60 Jährige**

• **Grading G1 vs. Grading G2**

• **1 Vorbehandlung vs. >1 Vorbehandlung***

• **Leber Metastasen** vs. Leber u./o. extrahepatische Metastasen**

**Die Untergruppe „Keine Vorbehandlung“ wurde aufgrund der geringen Fallzahl von vier Patienten aus der Betrachtung herausgenommen*

***Leber Metastasen: reine Lebermetastasen plus/minus Lymphknotenmanifestationen;*

Bei Betrachtung der genannten Parameter in Tabelle 6 wurden keine signifikante Korrelation zwischen ihnen festgestellt.

Tabelle 6: Verteilung der Untergruppen; Gesamtgruppe

Korrelationen	p-Werte				
	Alter	Geschlecht	Grading	Metastasen	Vortherapien
Alter		0,241	0,142	0,257	0,122
Geschlecht	0,241		0,161	0,969	0,088
Grading	0,142	0,161		0,648	0,539
Metastasen	0,257	0,969	0,648		0,337
Vortherapien	0,122	0,088	0,539	0,337	

3.1.2 Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe

Tabelle 7: Patienteneigenschaften; PanNEN vs. NonPanNEN

Charakteristika	PanNEN	NonPanNEN
Anzahl n	50	25
Alter Mittelwert [Bereich]	56 [27-78]	57 [38-73]
Geschlecht		
männlich	31	9
weiblich	19	16
Grading		
G1	18	9
G2	27	7
k.A.	5	9
Vortherapien		
Keine VT	2	2
1 VT	19	4
>1 VT	28	16
k.A.	1	3
Metastasen		
Leber	28	5
Leber +	20	20
Keine Metastasen	2	0
VT: Vortherapie; k.A.: keine Angaben; Leber: reine Lebermetastasen; Leber+: Leber und extrahepatische Metastasen		

Die Daten von 50 pankreatischen und 25 extrapankreatischen (NonPanNEN) NEN Patienten wurden in Abhängigkeit zu Alter, Geschlecht, Grading, Vorbehandlungen und Lage der Metastasen in Tabelle 8 bis 12 dargestellt.

Verteilung nach Alter

Zwischen dem Alter und den Lokalisationen PanNEN und NonPanNEN bestand kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 8: Anzahl PanNEN vs. NonPanNEN nach Altersgruppen

	PanNEN	NonPanNEN	<i>p-Wert</i>
<60-Jährige	32	14	<i>0,502</i>
≥60-Jährige	18	11	

Verteilung nach Geschlecht

Tabelle 9 zeigt einen signifikanten Zusammenhang in dieser Studie zwischen Geschlecht und der Lokalisation der neuroendokrinen Neoplasien ($p=0,033$).

Tabelle 9: Geschlechterverteilung; PanNEN vs. NonPanNEN

	PanNEN	NonPanNEN	<i>p-Wert</i>
Männlich	31	9	<i>0,033*</i>
Weiblich	19	16	

Verteilung nach Differenzierungsgrad

Es bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Grading der NEN und der Lokalisation.

Tabelle 10: Verteilung nach Differenzierungsgrad; PanNEN vs. NonPanNEN

	PanNEN	NonPanNEN	<i>p-Wert</i>
G1	18	9	<i>0,261</i>
G2	27	7	

Verteilung nach Metastasen

Der Zusammenhang zwischen der Lokalisation der neuroendokrinen Neoplasien und der Lage der Metastasen war in unserer Studie statistisch signifikant. (p=0,002).

Tabelle 11: Verteilung der Lage der Metastasen; PanNEN vs. NonPanNEN

	PanNEN	NonPanNEN	<i>p-Wert</i>
Leber	28	5	<i>0,002*</i>
Leber+	20	20	

Leber: hepatische Metastasen; Leber+: hepatische und extrahepatische Metastasen

Verteilung nach Anzahl der Vortherapien

Kein statistischer Zusammenhang war zwischen der Lokalisation und der Anzahl der Vortherapien festzustellen.

Tabelle 12: Verteilung nach Anzahl der Vortherapien; PanNEN vs. NonPanNEN

	PanNEN	NonPanNEN	<i>p-Wert</i>
1 VT	19	4	<i>0,107</i>
>1 VT	28	16	

VT: Vortherapien

3.2 Therapeutische Wirksamkeit

3.2.1 Radiologische Response

3.2.1.1 Gesamtgruppe

Tabelle 13: Überblick Radiologische Response; Gesamtgruppe

	PR	SD	Progress
Anteil in %	27	39	34
mPFS	24	13	3
Zyklen	17	7	3

PR: Partielle Remission; SD: Stable Disease

mPFS: medianes progressionsfreies Überleben in Monaten

Zyklen: mediane Anzahl

Die objektive Ansprechrates im Gesamtkollektiv lag bei 27%. Eine komplette Remission wurde nicht dokumentiert. Ein klinischer Benefit (PR + SD) wurde bei 66% der Behandelten erreicht.

Ein partielles Ansprechen fand man bei 20 Personen (16 mit Pankreas-, einem Midgut-, zwei Bronchus- und einem Magentumor), welches im Median 24 Monate (95% Konfidenzintervall (KI); 17,4-30,5) anhielt. Diesen Patienten mit PR wurden 17 Zyklen [3-46] DTIC verabreicht.

Stable Disease wurde bei 29 Patienten (17 mit Pankreas-, drei Bronchus-, fünf Midgut-, ein Hindgut- und ein Thymustumor, zwei unbekannten Ursprungs) diagnostiziert, mit einer medianen Ansprechdauer von 13 Monaten (95% KI; 11,3-14,8) und der Gabe von sieben Zyklen [3-26].

26 Fälle (17 mit Pankreas-, ein Bronchus-, fünf Midgut-, ein Hindguttumor, zwei unbekannten Ursprungs) wiesen einen Progress bei einer Gabe von drei Zyklen im Median auf [1-3].

Das Tumoransprechen nach den RECIST Kriterien wurde in Abbildung 7 zu den fünf Untergruppen Alter, Geschlecht, Grading, Anzahl der Vortherapien und Lokalisation der Metastasen beschrieben. Stochastisch beeinflussen die Untergruppen nicht das Ergebnis des radiologischen Tumoransprechens.

RADIOLOGISCHE RESPONSE

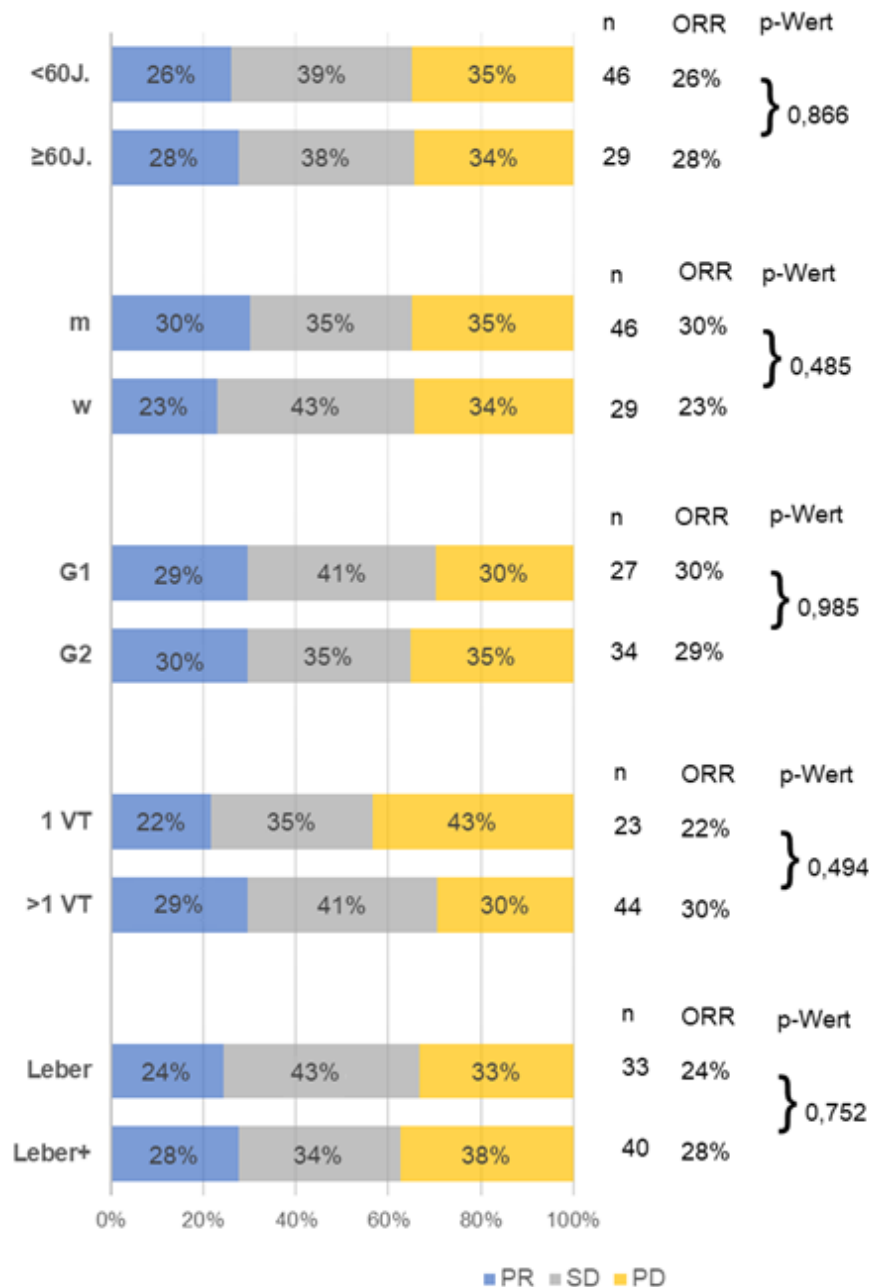


Abbildung 7: Untergruppen Radiologische Response; Gesamtgruppe
n: Anzahl der Patienten; *ORR:* Objektive Ansprechrate; *PR:* Partielle Remission; *SD:* Stable Disease; *PD:* Progressive Disease; *m:* männlich; *w:* weiblich; *VT:* Vortherapie; *Leber:* hepatische Metastasen; *Leber+:* hepatische und extrahepatische Metastasen

3.2.1.2 Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe

Tabelle 14: Überblick Radiologische Response; PanNEN vs. NonPanNEN

	n	PR	SD	Progress	mPFS
PanNEN	50	32%	34%	34%	12
NonPanNEN	25	16%	48%	36%	6
Ileum	11	9%	45,5%	45,5%	6
Bronchus	6	33%	50%	17%	8
Magen	1	100%	-	-	15
Rektum	2	-	50%	50%	6
Thymus	1	-	100%	-	12
Unklare Lokalisation	4	-	50%	50%	12

n: Anzahl der Patienten; PR: Partielle Remission; SD: Stable Disease
mPFS: medianes progressionsfreies Überleben in Monaten

Tabelle 14 gibt einen Überblick der radiologischen Ansprechraten der sieben unterschiedlichen Lokalisationen der neuroendokrinen Neoplasien. Statistisch gab es keinen Zusammenhang zwischen den Lokalisationen Pankreas und Extrapankreas und des objektiven Ansprechens ($p=0,14$), allerdings zeigte sich ein Trend zu einer höheren Ansprechrate in der pankreatischen Subgruppe.

Das objektive Ansprechen lag in der PanNEN Gruppe bei 32 % (95% KI 23,1-30,9%). Ein klinischer Benefit wurde in 66% der Fälle erreicht.

Ein partielles Ansprechen wurde bei 16 Personen gezählt, dass im Median 27 Monate (95% KI; 23,1-30,9) andauerte, bei der Gabe von 14 Zyklen [6-46] DTIC.

17 Patienten wiesen Stable Disease im Median für 14 Monate (95% KI; 9,8-18,2) bei einer Gabe von 7 Zyklen [3-26] auf.

Einen Progress der Erkrankung erlitten 17 Patienten, diese waren im Median zwei Monate [0-3] progressionsfrei unter zwei Zyklen [1-3] DTIC.

In der Gruppe der NonPanNEN wurde bei 16% (95%KI 1,6-30,4%) ein objektives Ansprechen festgestellt. Der klinische Benefit belief sich auf 64 %, aufgrund von hohen Stable Disease Raten.

Vier Patienten zeigten ein partielles Ansprechen, das im Median 11 Monate unter 8 Zyklen DTIC andauerte.

12 Patienten wurden als Stable Disease eingestuft. Sieben Monate blieben sie im Median progressionsfrei unter 7 Zyklen.

Zeichen von Progression zeigten neun Patienten, die im Median 3 Monate progressionsfrei blieben und drei Zyklen erhalten hatten.

Die Ansprechraten weiterer Lokalisationen, außer von Ileum und Bronchus NEN, sind aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen außer Acht zu lassen.

3.2.2 Laborchemisches Ansprechen

3.2.2.1 Gesamtgruppe

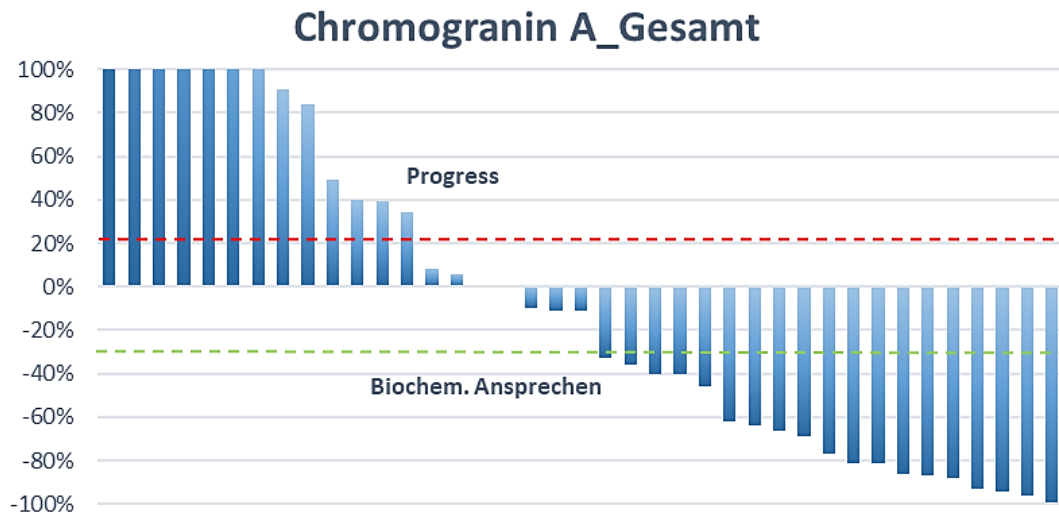


Abbildung 8: laborchemisches Ansprechen pro Patienten; Gesamtgruppe

Vor Beginn der DTIC Gabe wurden bei 39 Patienten erhöhte Chromogranin A Werte im Serum festgestellt.

Innerhalb dieser Gruppe wiesen unter der Therapie 19 (48,7%) Personen einen Rückgang um $\geq 30\%$ auf. 13 Patienten (33,3%) zeigten einen $\geq 20\%$ Anstieg zum Ausgangswert.

Bei acht Patienten mit laborchemischem Ansprechen zeigte sich ebenfalls ein objektives Ansprechen in der Bildgebung. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ($p=0,003$).

3.2.3 Zyklus und Dauer

3.2.3.1 Gesamtgruppe

Im Median wurden acht Zyklen [1-46] des Chemotherapeutikums Dacarbazin verabreicht.

Abbildung 10 zeigt den Anteil an Patienten, die in einem Zeitraum von drei bis zu 47 Monaten behandelt wurden, sowie deren radiologisches Ansprechen. Ein Patient mit drei Monaten Behandlungsdauer und partiellem Ansprechen beendete die Therapie aufgrund von intolerablen Nebenwirkungen.

Zwei Drittel aller Patienten erhielt DTIC in einem Behandlungszeitraum von drei bis sieben Monaten. Im Median wurden Patienten mit partiellem Ansprechen 16 Monate (95%KI 9,7-22,8) und mit Stable Disease sechs Monate (95%KI 3,6-8,7) behandelt.

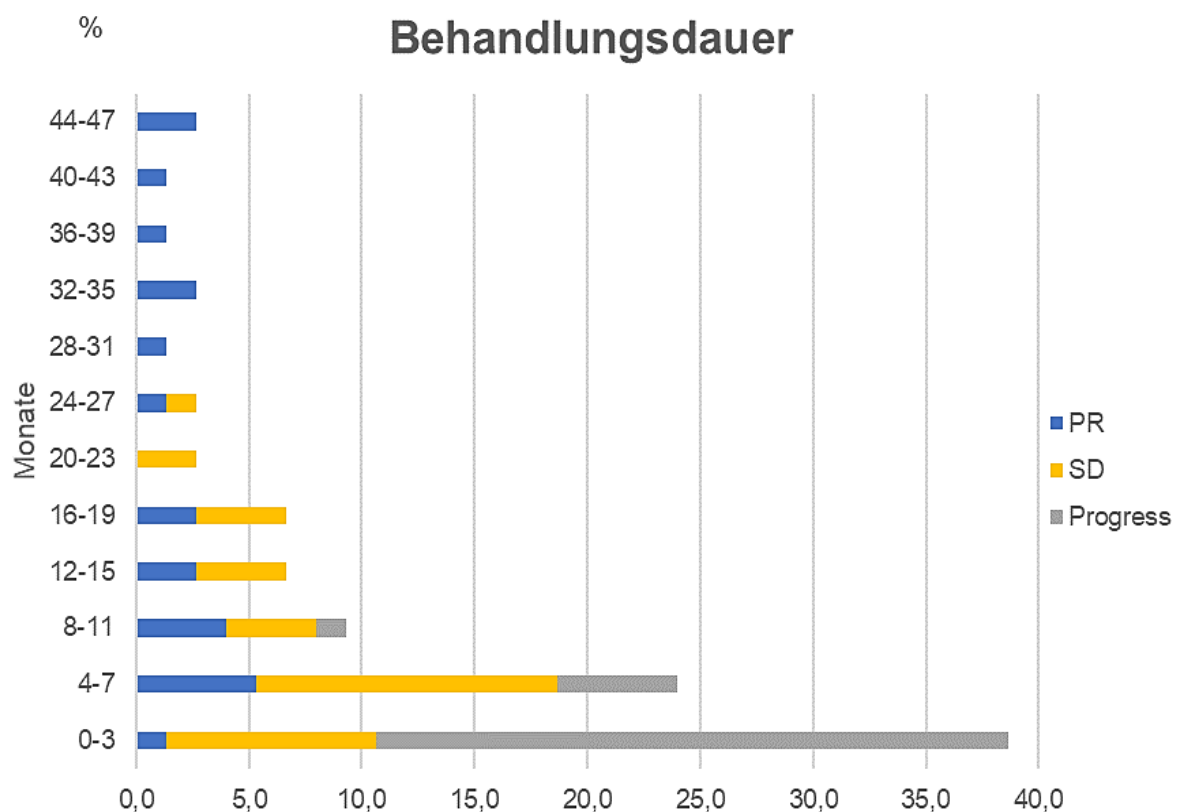


Abbildung 10: Verteilung über die Behandlungsdauer für die Gesamtgruppe
PR: Partielle Remission; SD: Stable Disease

3.2.3.2 *Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe*

Patienten mit pankreatischen NEN wurden im Median sechs Zyklen [3-46] verabreicht über einen Behandlungszeitraum von drei bis 47 Monaten.

Drei Viertel aller Patienten erhielt DTIC in einem Behandlungszeitraum von drei bis 15 Monaten. Patienten mit partiellem Ansprechen wurden im Median 18 Monate (95%KI 10,9-25,1) und mit Stable Disease sechs Monate (95%KI 3,2-8,8) behandelt.

Im Median wurden in der Gruppe der extrapankreatischen NEN ebenfalls sechs Zyklen [3-38] über einen Behandlungszeitraum von drei bis 35 Monaten verabreicht.

Im Zeitraum zwischen drei bis sechs Monaten wurden zwei Drittel der Patienten behandelt. Patienten mit partiellem Ansprechen zeigten im Vergleich zur Pankreas Gruppe eine deutlich kürzere mediane Behandlungsdauer von sieben Monaten (95%; -7,8-21,8). Patienten mit Stable Disease wurden sechs Monate (95% 1,2-10,6) behandelt.

3.2.4 Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit nach Beginn der DTIC-Gabe betrug im Median sieben Monate (3,9-10; 95% KI) in der Gesamtgruppe. Tabelle 15 zeigt das mediane progressionsfreie Überleben in einzelnen Untergruppen.

Tabelle 15: Progressionsfreies Überleben in der Gesamtgruppe

Progressionsfreies Überleben	mPFS (Monaten)	p-Wert
Gesamt n=75	7	
Geschlecht		
männlich	7	0,52
weiblich	7	
Alter		
<60 J.	9	0,91
≥ 60 J.	6	
Grading		
G1	12	0,10
G2	6	
Vorthérapien		
1 VT	11	0,59
>1 VT	7	
Metastasen		
Leber	10	0,81
Leber +	6	
RadResp		
Ja	25	0,000*
Nein	5	

LabResp

Ja	12	
Nein	4	0,020*

*Signifikanter Unterschied; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; VT: Vortherapien; Leber: reine Lebermetastasen; Leber+: +: hepatische und extrahepatische Metastasen; RadResp: Radiologisches Ansprechen; LabResp: Laborchemisches Ansprechen

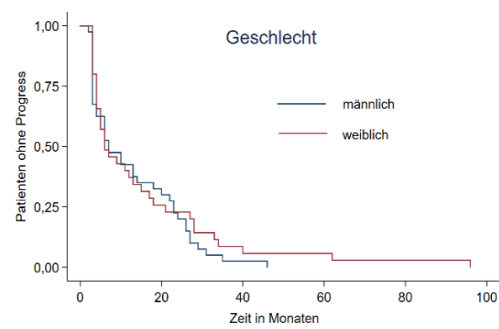
In der Studie zeigten Patienten in den Gruppen:

- <60-Jährigen
- G1 Grading
- reinen Lebermetastasen
- 1 Vortherapie
- Partiellem Ansprechen bei den RECIST Kriterien
- >30% Abfall der Chromogranin A Laborparametern

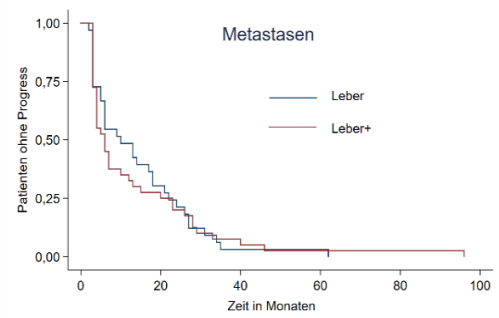
ein tendenziell längeres progressionsfreies Überleben als ihre jeweiligen Vergleichsgruppen.

Abbildung 11 A-G zeigen die Kaplan-Meier Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben der untersuchten Untergruppen. Signifikante Unterschiede im Log-rank Test zeigten sich nur in den Gruppen mit radiologischer Response ($p=0,000$) und laborchemischen Ansprechen ($p=0,020$). Der Vergleich der progressionsfreien Überlebenszeiten von Patienten mit dem Grading G1 und G2 kam der festgelegten maximal zulässigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 am ehesten nah mit einem p -Wert = 0,10.

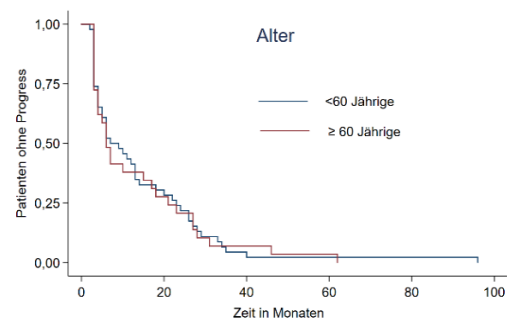
A



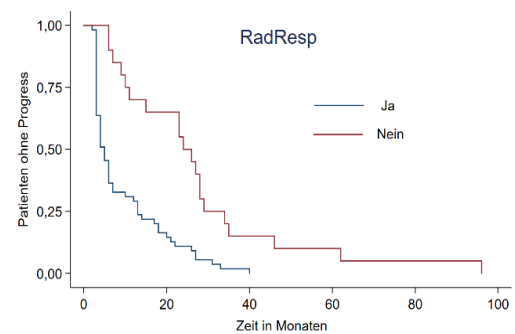
E



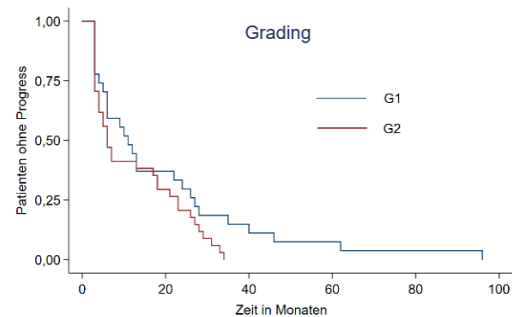
B



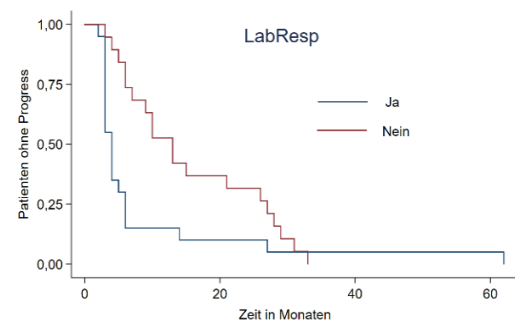
F



C



G



D

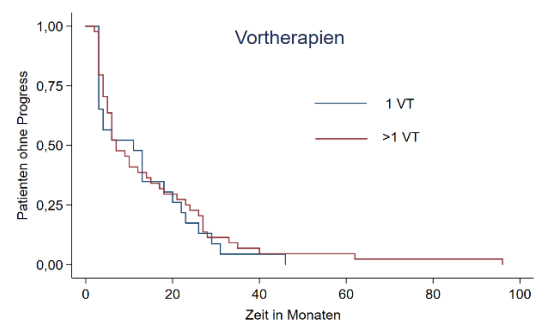


Abbildung 11: Kaplan-Meier Schätzer für das PFS von (A) Männer vs. Frauen; (B) < 60 Jährige vs. ≥ 60 Jährige; (C) G1 vs. G2 Grading; (D) 1 Vorthérapie (1VT) vs. >1 Vorthérapie (>1VT); (E) Lebermetastasen (Leber) vs. Extrahepatische Metastasen (Leber+); (F) Radiologische Response (RadResp) Ja vs. Nein; (G) Laborchemisches Ansprechen (LabResp) Ja vs. Nein

3.2.4.1 Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe

Abbildung 12 zeigt Kaplan-Meier Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben von NonPankreas NET Patienten vs. Pankreas NET Patienten. NonPanNEN Patienten hatten ein medianes PFS von sechs Monaten, die Pankreasgruppe blieb dagegen im Median 10 Monate (95% KI; 6,8-14,2) progressionsfrei. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,65$).

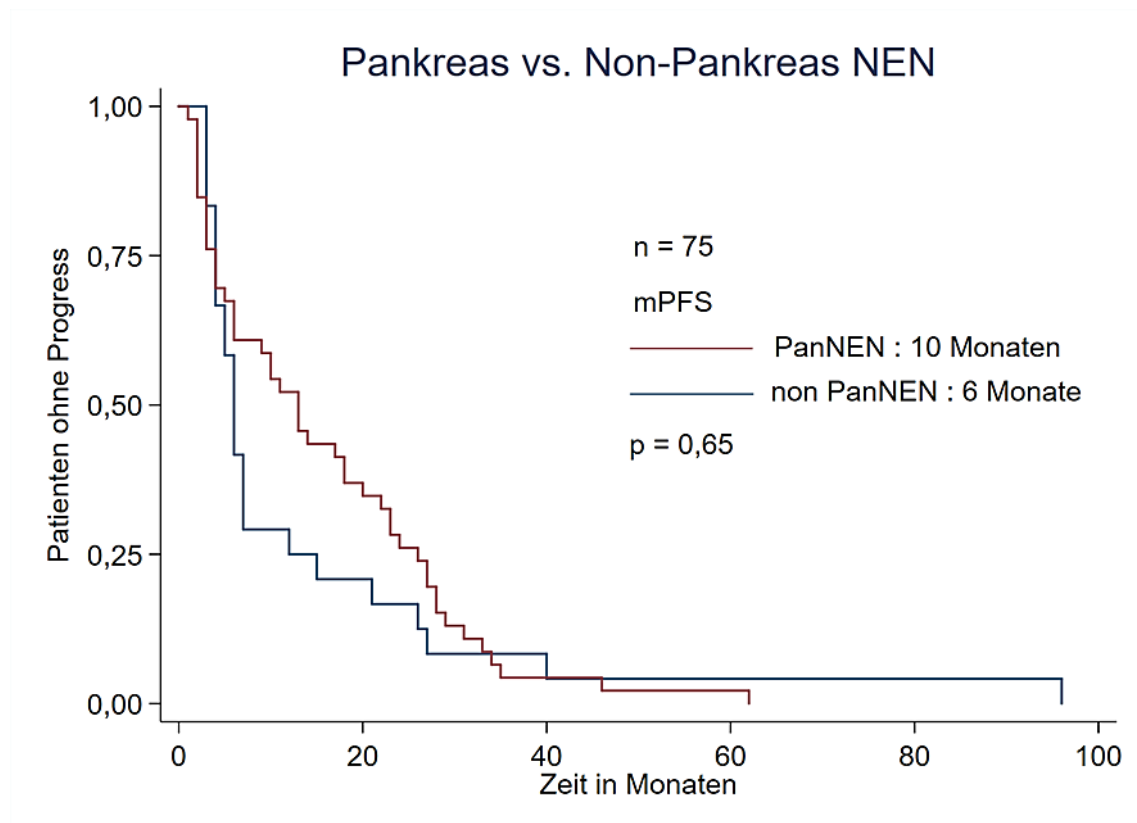


Abbildung 12: Kaplan-Meier Schätzer für das progressionsfreie Überleben von Patienten mit PanNEN vs. NonPanNEN
n: Anzahl der Patienten; *mPFS:* medianes progressionsfreies Überleben

3.3 Prognostische Faktoren

In einer univariaten Regressionsanalyse wurden die Untergruppen auf ein prognostisches Verhalten auf das progressionsfreie Überleben untersucht. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nur zwischen dem radiologischen Ansprechen versus Nichtansprechen und dem laborchemischen Ansprechen versus Nichtansprechen.

Patienten mit einem G1 Grading zeigten tendenziell einen verlängerten progressionsfreien Zeitraum auf als Patienten mit G2 Grading. Das Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ wurde jedoch knapp verfehlt oder überschritten.

Tabelle 16: Univariate Analyse prognostischer Faktoren auf das progressionsfreie Überleben [81]

Variable	Hazard Ratio (95%CI)	p-Wert
Geschlecht		
weiblich	1	0,46
männlich	1,2 (0,8-1,9)	
Alter		
<60	1	0,73
≥60	1,1 (0,7-1,7)	
Grading		
G1	1	0,058
G2	1,7 (0,98-2,9)	
Metastasen		
Leber	1	0,91
Leber+	1,0 (0,7-1,6)	
Vorthérapien		
1 VT	1	0,55
>1 VT	0,96 (0,5-1,4)	

Lokalisation

Pankreas	1	
NonPankreas	0,8 (0,5-1,4)	0,51

RadResp

Nein	1	
Ja	0,3 (0,18-0,56)	0,000*

LabResp

Nein	1	
Ja	0,5 (0,3-0,9)	0,019*

* signifikanter Unterschied; CI: Konfidenzintervall; VT: Vortherapien; Leber: reine Lebermetastasen; Leber+: +: hepatische und extrahepatische Metastasen; RadResp: Radiologisches Ansprechen; LabResp: Laborchemisches Ansprechen

3.4 Toxizität

3.4.1 Gesamtgruppe

Nach dem Common Toxicity Grading wurden bei 42 Patienten (56%) insgesamt 77 unerwünschte Ereignisse (UE) dokumentiert. 79% davon waren Grad 1, 14% Grad 2 und 1 % Grad 3 Ereignisse. 22 Patienten (29,3%) waren nebenwirkungsfrei und zu 11 Patienten wurde keine Dokumentation der Nebenwirkungen gefunden. Bei zwei Patienten kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von intolerabler Übelkeit. Es gab keinen therapiebedingten Sterbefall und nur ein Patient zeigte Grad 3 Beschwerden.

Tabelle 17 zeigt die Anzahl der Patienten mit den jeweiligen unerwünschten Ereignissen. Pro Patienten kann mehr als ein UE vorhanden sein.

Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse; Gesamtgruppe (N=64)

UE	n	%	°1	°2	°3
☉ Ereignisse	22	34			
Gastrointestinal					
Emesis	13	20	10	2	1
Diarrhoe	11	17	7	4	-
Nausea	23	36	22	1	-
Hämatopoetisch					
Leukopenie	7	11	5	1	-
Thrombopenie	2	3	-	2	-
Anämie	4	6	4	-	-
Hepatobiliär					
Bilirubin	2	3	2	-	-
Transaminasen	12	19	11	1	-

Sonstige

Müdigkeit	4	6	k.A.	k.A.	k.A.
Gewichtsverlust	2	3	k.A.	k.A.	k.A.

n: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse

Von 42 Patienten gaben 61% gastrointestinale Beschwerden als führende Komplikation an. Darunter waren Übelkeitsercheinungen am häufigsten, bei weiblichen Patienten sogar in 50% der Fälle. Sieben Patienten wiesen Erhöhungen von hepatobiliären Enzymen auf, bei einem Drittel aller Männer wurden erhöhte Transaminasewerte festgestellt. Drei Patienten wiesen hämatopoetische Störungen auf, wobei Leukopenien dabei am häufigsten auftraten. Sonstige Beschwerden wie Müdigkeit und Gewichtsverlust traten nur bei sechs Personen auf. Bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse traten in über der Hälfte der Fälle kein bis nur ein Ereignis auf. 39% hatten mehrfache UE während der Therapie. Davon hatten zu je ca. 20% zwei bzw. ≥ 3 gleichzeitig auftretende Ereignisse.

Verteilung der unerwünschten Ereignisse

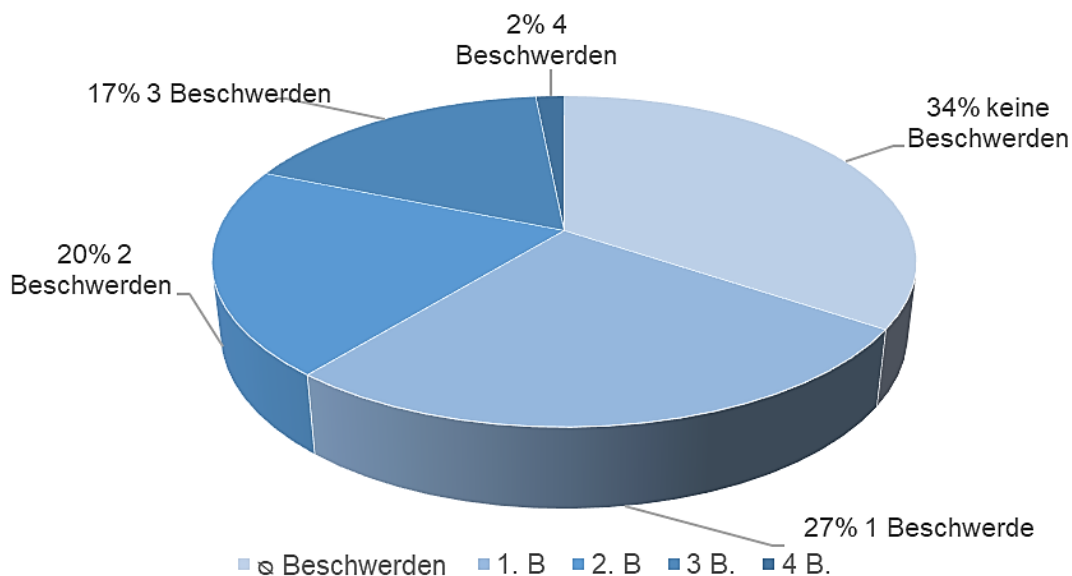


Abbildung 13: Verteilung der unerwünschten Ereignisse; Gesamtgruppe
B: Beschwerden

3.4.2 Pankreas Gruppe vs. Extrapankreatische Gruppe

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse; PanNEN (N=44) vs. NonPanNEN (N=20)

UE	PanNEN					NonPanNEN				
	n	%	°1	°2	°3	n	%	°1	°2	°3
Anzahl	50					25				
☉ Ereignisse	17	39				5	25			
Gastrointestinal										
Emesis	9	20	6	2	1	4	20	4	-	-
Diarrhoe	4	9	2	2	-	7	28	5	2	-
Nausea	17	37	16	1	-	5	25	7	-	-
Hämatopoetisch										
Leukopenie	6	13	5	1	-	1	2	-	-	-
Thrombopenie	2	4	-	2	-	-		-	-	-
Anämie	3	6	3		-	1	2	1		-
Hepatobiliär										
Bilirubin	2	4	2	-	-	-		-	-	-
Transaminasen	10	22	9	1	-	2	4	2	-	-
Sonstige										
Müdigkeit	2	4	k.A.	k.A.	k.A.	2	4	k.A.	k.A.	k.A.
Gewichtsverlust	2	4	k.A.	k.A.	k.A.	-		k.A.	k.A.	k.A.

n: Anzahl der unerwünschten Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

In der Pankreasgruppe wurden zu sechs Patienten keine Angaben gefunden. 18 Patienten wiesen gastrointestinale Beschwerden auf, gefolgt von hämatopoetischen Störungen und Erhöhungen von Leberenzymen bei jeweils 10 Patienten. Eine geringe Anzahl von vier Patienten zeigten Nebenwirkungen, wie Müdigkeit und Gewichtsverlust. Bei der Zählung waren mehrfache Ereignisse pro Patient möglich.

In der extrapankreatischen Gruppe traten bei 13 Patienten gastrointestinale Beschwerden ein, je zwei Patienten hatten hepatische Leberenzym erhöhungen und wiesen Müdigkeit auf und nur eine Person hatte hämatopoetische Störungen. Zu fünf Patienten wurden keine Angaben gefunden.

Tabelle 19: Anzahl der unerwünschten Ereignisse; PanNEN vs. NonPanNEN

Anzahl UE	PanNEN		NonPanNEN	
	n	%	n	%
≥ UE	17	38,6	5	25
1 Ereignis	9	20,5	10	50
2 Ereignisse	8	18,2	3	15
3 Ereignisse	9	20,5	2	10
4 Ereignisse	1	2,2	0	0

UE: Unerwünschte Ereignisse

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand im einseitigen Fishers Exakt Test zwischen der Lokalisation und dem Fehlen bzw. Bestehen genau eines Ereignisses ($p=0,048$). Dagegen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation und 1 Ereignis versus >1 Ereignis.

4 Diskussion

Grundsätzlich bieten systemische Chemotherapeutika nur einen begrenzten Wirkungsspielraum bei der Behandlung neuroendokriner Neoplasien [51]. Die chirurgische Resektion ist die einzige kurative Therapieoption [85]. Daneben stehen die symptomatische und die antiproliferative Wirkung der Biotherapien, sowie die zytoreduktiven Maßnahmen, wie lokale Ablationen und Embolisationen, im Vordergrund [91]. Dies trifft für die Behandlung hoch differenzierter Neoplasien mit geringer Tumorlast und ausschließlich hepatischer Metastasierung zu [107]. Bei metastasierten, rasch fortschreitenden neuroendokrinen Tumoren bzw. Therapieversagen der zuvor genannten Optionen, stellen jedoch Zytostatika, je nach Ursprungslokalisation, die Therapie der Wahl dar [51, 98]. Sie ermöglichen dem Patienten eine Stagnation bzw. Regression der Erkrankung, die Verbesserung der Lebensqualität und in seltenen Fällen die Möglichkeit der operativen Resektion nach Tumorregression. Wissenschaftliche Untersuchungen zu dem Nutzen des Prodrugs Dacarbazin bestehen seit über 40 Jahren, dennoch ist die Zahl der Studien zur Monotherapie bei neuroendokrinen Tumoren gering (s. Tabelle 20).

Zu Beginn der 80er Jahre wurde der Nutzen von 250mg/m² DTIC in einigen Beobachtungsstudien, die objektive Ansprechraten von 13-50% erreichten, untersucht [4, 53, 120]. Anzumerken seien jedoch die fünftägige Gabe von DTIC, die sehr kleinen Kohorten von 10-15 Patienten und der retrospektive Charakter der Studien. In einer prospektiven Phase II Studie mit 56 Patienten zeigten Bukowski et al. objektive Ansprechraten von 20% für 850mg/m² DTIC und 13% für 650mg/m² [15]. In einer der wenigen Analysen für DTIC bei Patienten mit pankreatischen NET beobachteten Ramanathan und seine Kollegen objektive Ansprechraten von 34%, bei einer allerdings hohen Nebenwirkungsrate [93]. Dagegen wies die Forschungsgruppe um Ritzel eine deutlich geringere Toxizität für 650mg/m² DTIC auf mit Ansprechwerten von 29% [99]. Angesichts des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der bewährten Ansprechraten, entschieden wir uns für die Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit der Gabe von 650mg/m² DTIC alle vier Wochen an einem Tag bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren.

Tabelle 20: Zusammenfassung von Studien zur DTIC-Behandlung bei NET

Referenz	Jahr	Studien-design	n	Lokalisation	Therapie	ORR in %	Clinical Benefit %	PFS/TTP (in Monaten)	mDOR (in Monaten)
[120]	1983	k.A.	15	Gesamt	DTIC 250mg/m ²	13	k.A.	mTTP 4,5	k.A.
[53]	1983	k.A.	11	Gesamt	DTIC	26	k.A.	k.A.	k.A.
[4]	1987	retro	14	Gesamt	DTIC 250mg/m ²	50	k.A.	k.A.	k.A.
[15]	1994	pro	56	Gesamt	DTIC 650mg o. 850mg/m ²	16	k.A.	k.A.	k.A.
[99]	1995	k.A.	7	Gesamt	DTIC 650mg/m ²	29	k.A.	k.A.	10
[32]	1995	pro	38	Gesamt	DTIC200mg/m ² +5FU+Epirubicin	18	k.A.	k.A.	5
[93]	2001	pro	50	P	DTIC850mg/m ²	34	k.A.	k.A.	k.A.
[9]	2002	pro	72	Gesamt	DTIC200mg/m ² +5FU+Epirubicin	27,3	70	mTTP 21	k.A.
[114]	2006	pro	61	Gesamt	DTIC250mg/m ²	8,3	k.A.	mPFS 4,1	k.A.
[121]	2010	retro	39	Gesamt	DTIC250mg/m ² +5FU+Epirubicin	44	k.A.	mPFS 11	k.A.
P						56	k.A.	k.A.	k.A.
NonP						30	k.A.	k.A.	k.A.

pro: prospektiv; retro: retrospektiv; n: Anzahl der Patienten; P: pankreatische NEN; NonP: extrapankreatische NEN; DTIC: Dacarbazin; 5FU: 5-Floururacil; ORR: Objektive Ansprechrate; mTTP: median time to progression; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; mDOR: mediane Dauer des Ansprechens; k.A.: keine Angaben

Unsere Studie ist bisher die Einzige, die die Wirkung von low-dose Dacarbazin in einer Kohorte mit 75 Patienten mit gut differenzierten, metastasierten NET aller Lokalisationen retrospektiv untersucht hat. Hervorzuheben sei, dass außer bei vier Patienten DTIC als Zweit- oder Drittlinientherapie angewendet wurde. In der Gesamtgruppe wurde ein objektives Ansprechen von 27% erreicht, sowie ein klinischer Benefit von 66%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei sieben Monaten. Patienten mit pankreatischen NET zeigten sogar ein objektives Ansprechen von 32%, das 27 Monate im Median andauerte. An Nebenwirkungen wurden hauptsächlich mildere gastrointestinale Beschwerden aufgelistet mit nur einer drittgradigen Nebenwirkung. Hervorzuheben ist, dass unsere Ergebnisse mit denen von Ramanathan und Kollegen vergleichbar sind [93], bei geringerer Dosierung und niedrigeren Nebenwirkungen (siehe Tabelle 20). Ebenso wurden bessere bis gleich gute Werte erzielt verglichen mit der Kombinationstherapie DTIC, 5-Floururacil und Epirubicin, ohne die Toxizität und die Belastung der zusätzlichen Chemotherapeutikagaben für den Patienten in Kauf nehmen zu müssen [9, 32]. 2010 führte die Arbeitsgruppe um Walter eine Studie mit Kombinationstherapien durch, deren objektives Ansprechen bei außerordentlichen 44% lag [121]. Die untersuchte Gruppe bestand jedoch teils aus therapienaiven Patienten und bei Betrachtung der Ergebnisse der

vorbehandelten Teilnehmer erwies sich, dass diese eine PR von 28% und SD von 44% hatten; bemerkenswerterweise ähnlich unseren Werten.

Die Interpretation der Daten bedarf natürlich Vorsicht. Unsere Studie zeigte zu den gegenübergestellten Studien unterschiedliche Entwürfe, Patientenzahlen und -eigenschaften und Dosierungsschemata auf. Aufgrund des retrospektiven Charakters kann es bei der Datenverarbeitung zu einer unvollständigen Dokumentation der Angaben gekommen sein.

Dagegen war von Vorteil, dass wir eine große Gruppe von Patienten aufstellen konnten, die eine standardisierte Behandlung erhalten hatten. Nur bei zwei Patienten kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund intolerabler Nebenwirkungen. Bei allen Patienten konnten wir nach RECIST Kriterien die primären Endpunkte erfassen.

Statistisch signifikante Zusammenhänge wurden bei der Betrachtung einiger Patientenmerkmale (Geschlecht; Lokalisation der Metastasen) und der Lokalisation der NET festgestellt. Ob aus diesen Zusammenhängen eine Kausalität resultiert, könnte man in Beobachtungsstudien mit größeren Kohorten überprüfen.

Die Resultate unserer Studie zeigten, dass low-dose Dacarbazin tolerabel und effektiv in der Behandlung neuroendokriner Neoplasien ist. Es scheint auch bei vorthapierten Patienten eine gute Wirkung zu zeigen und eröffnet somit eine weitere therapeutische Option als Zweit- oder Drittlinientherapie.

4.1 Wie wirksam ist low-dose Dacarbazin im Vergleich zur Standardtherapie?

Streptozotocin

Tabelle 21: Zusammenfassung von Studien mit Streptozotocin-Kombination zur Behandlung von NET

Referenz	Jahr	Studien-design	n	Lokalisation	Therapie	ORR	Clinical Benefit	PFS/TTP	mDOR
[78]	1979	pro	42	Gesamt	STZ+5FU	33 %	k.A.	k.A.	k.A.
					STZ+CPM	26 %	k.A.	k.A.	k.A.
[79]	1980	pro	84	P	STZ	36 %	k.A.	k.A.	k.A.
					STZ+5FU	63 %	k.A.	k.A.	17
[38]	1990	pro	44	P	STZ+5FU/Doxo	45 %	k.A.	k.A.	27,5 mo
[80]	1992	m	44	P	STZ+Doxo	69 %	k.A.	mTTP 20 mo	18 mo
			42		STZ+5FU	45 %	k.A.	mTTP 6,9 mo	14 mo
[100]	1998	retro	11	P	STZ+5FU+Doxo	54 %	81 %	k.A.	15 mo
[22]	1999	retro	16	P	STZ+Doxo	6 %	62 %	k.A.	18 mo
[31]	2004	retro	45	P	STZ+5FU+Doxo	36 %	60 %	mPFS 16 mo	19,7 mo
[60]	2004	retro	84	P	STZ+5FU+Doxo	39 %	89 %	mPFS 18	9,3 mo
[41]	2008	pro	30	P	STZ+Doxo	40 %	97 %	mPFS 13 mo	9 mo
[35]	2015	retro	96	P	STZ+5FU	43 %	83 %	mTTP 19,4 mo	k.A.
[62]	2015	retro	77	Gesamt	STZ+5FU+Doxo	34 %	72 %	mPFS 16 mo	k.A.
				P		34 %	75 %	k.A.	k.A.
				NonP		29 %	43 %	k.A.	k.A.
[26]	2016	retro	100	P	STZ+5FU	28 %	92 %	mPFS 23 mo	k.A.

pro: prospektiv; retro: retrospektiv; m: multizentrisch; n: Anzahl der Patienten; P: pankreatische NEN; NonP: extrapancreatische NEN; STZ: Streptozotocin; 5FU: 5-Floururacil; CPM: Cyclophosphamid; Doxo: Doxorubicin; ORR: Objektive Ansprechraten; mTTP: median time to progression; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; mDOR: mediane Dauer des Ansprechens; mo : Monate; k.A.: keine Angaben

Streptozotocin-basierte Kombinationstherapien stellen seit Jahrzehnten einen Pfeiler der systemischen Behandlung für pankreatische NET dar. Seit Ende der 70er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Die berichteten Ansprechraten variierten von 6-69% (s. Tabelle 21). Hierbei sind unterschiedliche Studiendesigns und Profile der Kohorten, wie auch sich über die Jahrzehnte verändernde Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens zu berücksichtigen. Dies muss auch bei der Interpretation unserer Daten im Vergleich zu diesen Studien in Betracht gezogen werden.

4.1.1 PanNEN

Das Gros der Studien untersuchte die Kombinationen Streptozotocin und 5-Floururacil bzw. Doxorubicin an Patienten mit pankreatischen NEN. Die Chemotherapeutika wurden intravenös in den meisten Fällen über einen Zeitraum von fünf Tagen alle vier bis sechs Wochen verabreicht. Im Gegensatz dazu bestand der Vorteil in unserer Studie, dass die Behandlung wegen der Gabe an nur einem Tag alle vier Wochen, gut ambulant durchführbar war. Dieses Behandlungskonzept war ebenfalls intravenös, bedeutete aber für den Patienten eine minimale Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, wie auch einen geringeren logistischen Aufwand.

Trotz unseres gemischten Studienkollektives mit NET aller Lokalisationen, konnten wir eine Gruppengröße von 50 Patienten mit pankreatischen NET, die mit DTIC behandelt wurden, aufstellen. Sie erzielten eine partielle Remission von 32% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 10 Monaten. Verglichen mit älteren Studien von Eriksson, Moertel und Rivera konnten wir nicht die objektiven Ansprechraten von 45-69 % erreichen [38, 80, 100]. Diese überaus positiven Daten wurden allerdings in den folgenden Jahren von der New Yorker Forschungsgruppe um Cheng in Frage gestellt [22]. Die Überschätzung der Werte war offenbar die Folge unterschiedlicher radiologischer und laborchemischer Parameter zur Einschätzung des Ansprechens. So wurden der Rückgang von Tumormarkern und die klinische Einschätzung einer Regression einer tumorbedingten Hepatomegalie als Parameter für das Ansprechen gewertet [80]. Ein standardisiertes Beurteilungsverfahren anhand RECIST Kriterien, wie in unserer Studie, ist grundlegend für die Interpretation der Daten. Variierende Patienteneigenschaften, wie Alter, Geschlecht, Grading der NET und die Anzahl der Vortherapien in den verschiedenen retrospektiven Studien können zu einem Bias führen und schränken die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erheblich ein.

Aktuellere Studien mit STZ Kombinationen erzielten Ansprechraten von 28-40% [26, 31, 35, 41, 60, 62], an die sich unsere Werte gleichermaßen anschließen konnten. Hervorzuheben ist die mediane Dauer des partiellen Ansprechens in unserer Arbeit von 27 Monaten und bei Stable Disease von 18 Monaten.

Der klinische Benefit von 66% und das mediane progressionsfreie Überleben von 10 Monaten der PanNEN Patienten lagen etwas unter dem Durchschnitt der zu vergleichenden Studien. Zwei Drittel der Patienten zeigten eine prolongierte partielle Remission und Stable Disease auf. Dagegen erlitt ein Drittel der Patienten im Mittel nach einem Zyklus DTIC einen Progress. Ein Grund dafür könnte sein, dass die STZ-Gabe oft bei therapienaiven Patienten erfolgte und in unserem Fall Dacarbazin als Zweit- oder Drittlinienmedikament bei weit fortgeschrittener Erkrankung genutzt wurde. Das Medikament Streptozotocin stellt laut Leitlinien weiterhin die erste Option für die zytostatische Therapie von pankreatischen NEN dar. Seit 2018 ist es erstmals in Deutschland und 10 weiteren EU-Ländern zugelassen worden [119]. In Staaten mit fehlender Zulassung oder bei Produktions- und Lieferengpässen könnte -insbesondere bei vorthera-pierten Patienten- Dacarbazin als Alternative in Betracht gezogen werden [1].

4.1.2 NonPanNEN

Bei extrapankreatischen neuroendokrinen Neoplasien, deren Ursprungsort im gastrointestinalen Trakt oder der Lunge liegen, werden systemische Chemotherapien erst nach Versagen der gängigen Therapieansätze empfohlen [90]. Die Wirkung von Streptozotocin zeigte sich hierbei äußerst eingeschränkt mit Ansprechraten <15% [39]. Patienten mit non-pankreatischen NET in unserer Studie zeigten ein ähnliches objektives Ansprechen von 16%. Die Interpretation der Daten ist eingeschränkt, da die NonPanNEN Kohorte insgesamt nur 25 Patienten mit sechs verschiedenen Tumorlokalisationen beinhaltete. Der klinische Benefit war mit 66% dem der Pankreaskohorte ähnlich und deutete auf eine hohe Kontrollrate der Krankheit durch DTIC hin. Die objektive Ansprechrates lag für GI-Tumore zwar nur bei 9%, die Stabilisierungsrate aber bei 45,5%. Dies reichte damit an die Werte der stabilen Erkrankung unter Oxaliplatin (37%) heran, einer durch die Sk2-Richtlinien für NEN empfohlenen Viertlinientherapie [98, 110]. Pulmonale NET boten in unserer Untersuchung eine ORR von 33% und einen klinischen Benefit von 66%, vielversprechende Ergebnisse bei jedoch einer Gruppenanzahl von lediglich sechs Patienten. Laut der European Neuroendocrine Tumor Society besteht für pulmonale NET eine Empfehlung für

Temozolomid (TMZ) [19], welches in einer Studie aus dem Zentrum in Uppsala eine Ansprechrate von 14% und einem klinischen Benefit von 66% erzielte, ähnlich unseren Werten [29].

Temozolomid

Tabelle 22: Zusammenfassung von Studien mit Temozolomid als Monotherapie oder in Kombination zur Behandlung von NET

Referenz	Jahr	Studiende sign	n	Lokalisat ion	Therapie	ORR in %	Clinical Benefit %	PFS/TTP (in Monaten)	mDOR (in Monaten)
[63]	2006	phase II	29	Gesamt	TMZ+Thalidomid	25	93	k.A.	13,5
				P		45			
[36]	2007	retro	36	Gesamt	TMZ	14	67	mTTP 7	k.A.
[71]	2009	retro	21	Gesamt	TMZ	5	86	mPFS 9,1	k.A.
[113]	2011	retro	30	P	CAPTEM	70	97	mPFS 18	k.A.
[104]	2013	retro	7	P	CAPTEM	43	71	mPFS 12	8
[40]	2014	phase II	28	Gesamt	CAPTEM	44	97	mPFS 22,2	k.A.
[25]	2016	retro	143	P	CAPTEM	54	89	mPFS 17	19
[94]	2016	retro	29	Gesamt	CAPTEM	17	66	mPFS 12	k.A.
				P		20	53	k.A.	k.A.
		retro		NonP		14	78	k.A.	k.A.

pro: prospektiv; retro: retrospektiv; n: Anzahl der Patienten; P: pankreatische NEN; NonP: extrapankreatische NEN; TMZ: Temozolomid, CAPTEM: Capecitabine+Temozolomid; ORR: Objektive Ansprechrate ; mTTP: median time to progression; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; mDOR: mediane Dauer des Ansprechens; k.A.: keine Angaben

Temozolomid (TMZ) und DTIC sind Prodrugs der aktivierten Substanz Methylhydrazin. Ihr direkter Vergleich ist aufgrund der verschiedenen Pharmakokinetik eingeschränkt, bietet aber Hinweise auf ein ähnliches Wirkungsspektrum [111](siehe Tabelle 22). Im Gegensatz zu TMZ, welches oral verabreicht wird, muss DTIC intravenös appliziert werden. Temozolomid in Kombination mit Capecitabine, einem Prodrug von 5-Floururacil, konnte in Studiengruppen um Fine und Strosberg objektive Ansprechraten von 44-70% erreichen [40, 113]. Die Kollegen um Cives et al. erzielten in einer Studie aus dem Jahr 2016 für Patienten mit pankreatischen NEN ein objektives Ansprechen von 54% [25]. Außerordentliche Ergebnisse, wobei diese eindeutig besser ausfielen für Patienten mit pankreatischen als extrapankreatischen Lokalisationen. Im gleichen Jahr publizierten Ramirez et al. deutlich niedrigere

Werte [94], die sich eher unseren Studienresultaten annäherten. Seitens der Leitlinien für die Behandlung von gastroenteropankreatischen NEN besteht die Empfehlung, CAPTEM als Alternative zu STZ-Kombinationen zu verabreichen [98]. In einer retrospektiven multizentrischen Vergleichstudie von Pecout et al. wurde die Wirkung von DTIC und TMZ \pm 5FU gegenübergestellt [103]. Die Ergebnisse zeigten bei Patienten mit hoch differenzierten NEN für beide Anwendungen hohe Ansprechraten und die Studienentwickler stellten für DTIC einen hohen klinischen Benefit fest, kongruent zu unseren Daten. In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Vergleichsstudie schlussfolgerten De Mestier et al., dass DTIC+5FU sogar bessere Überlebenswerte haben könne als CAPTEM. Die Autoren bezeichneten DTIC+5FU als eine "relevante Alternative" für Patienten mit fortgeschrittenen NET [73]. Obwohl die Datenlage beschränkt ist, stellt die Gabe von DTIC laut unseren Studienergebnissen eine sichere und effektive Option dar für die Behandlung von pankreatischen NEN. Zu betonen ist, dass es ca. 14-fach kostengünstiger ist als seine orale Alternative Temozolomid [101].

4.2 Gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen möglichen prognostischen Faktoren und dem progressionsfreien Überleben unter DTIC?

In unserer Studie untersuchten wir acht mögliche Faktoren, die eine signifikante Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben (PFS) haben könnten. Davon waren Merkmale wie Alter, Geschlecht, Anzahl der Vortherapien, Lokalisation der Metastasen, Grading der Tumoren und die Primärlokalisierung nicht für das progressionsfreie Überleben prognostisch. Nur zwei Parameter zeigten eine statistisch signifikante Auswirkung auf das PFS. Das Absinken $\geq 30\%$ von initial erhöhten Chromogranin A Werten während der DTIC Therapie deutete auf ein längeres PFS, sowie das objektive Ansprechen nach RECIST. In einer Studie von 2004 konnten Kouvaraki et al. eine Korrelation zwischen dem Abfall von CgA Werten und höheren radiologischen Responderaten bei PanNEN Patienten unter FAS (Floururacil+Doxorubicin+Streptozotocin) Therapie feststellen [60]. Unterstützt wurden diese Ergebnisse von den Daten aus unserem Hause, die eine Korrelation zwischen hepatischer Tumorlast und CgA- Werten darstellten. Steigende CgA Werte waren mit einem ungünstigen Outcome assoziiert [6]. Yao und Kollegen untersuchten den prognostischen Wert des Ansprechens von CgA bei PanNEN unter Everolimustherapie. Sie beobachteten, dass ein frühes Ansprechen der Marker auf ein längeres progressionsfreies Überleben hindeutete [128]. In Übereinstimmung zu unseren Daten wurde in einer weiteren Studie aus unserem Zentrum festgestellt, dass es zu kürzeren progressionsfreien Überlebenszeiten bei Behandlung mit Streptozotocin und 5FU kam in Abwesenheit eines CgA Ansprechens [62]. In den Leitlinien wird der Höhe des Abnahmespiegels ein möglicher prognostischer Faktor zugesprochen, mit jedoch dem Einwand der begrenzten Studienlage [98]. So bestand bei PanNEN Patienten unter STZ/5FU Therapie in einer anderen Studie kein prognostischer Zusammenhang zwischen laborchemischem Ansprechen und Time to Progression [35]. Die Variabilität der Tumoren und die Inhomogenität der Studienkohorten erschweren das Feststellen der prognostischen Bedeutung von CgA. Zudem können unterschiedliche Abnahmestandards, Normbereiche und Veränderungen unter Begleitmedikation die Daten verfälschen.

Wir stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem laborchemischen und radiologischen Ansprechen fest. Dies wurde in weiteren Studien belegt, die ebenfalls eine Beziehung zwischen den beiden Merkmalen nachgewiesen haben [35, 60]. Der von uns untersuchte Einfluss wurde jedoch bei nur acht Patienten nachgewiesen.

Wenige Daten fanden sich zu dem von uns festgestellten prognostischen Marker des objektiven Ansprechens im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben. In der eben genannten Studie zu STZ/5FU aus unserem Hause fand sich wie in dieser Studie eine Assoziation zwischen objektiven Ansprechen und progressionsfreien Überleben [62], jedoch wurde in einer kürzlichen Metaanalyse gezeigt, dass in 22 Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen der objektiven Ansprechrates und dem medianen progressionsfreien Überleben gefunden wurde [50].

In der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren bestehen aktuell nur wenige prognostische Parameter, die einen therapeutischen Erfolg vorhersagen können. Ein mögliches Vorhersagemodell für PFS könnte die Entwicklung eines Nomogramms sein, wie es die Forschungsgruppe um Carmona-Bayonas für GEP-NET unter Somatostatin-Analoga Therapie durchgeführt hat [20]. Die Nutzung böte dem Anwender einen objektiven Parameter zur Entscheidung der individuellen Behandlung des Patienten. In unserem Fall müsste man die Daten von Hunderten Patienten mit niedrig differenzierten NET untersuchen, die 650mg/m² DTIC erhalten haben.

4.3 Ist das Nebenwirkungsprofil von Dacarbazin vergleichbar zur Standardtherapie?

Kombinationstherapien mit Streptozotocin zeigen eine Vielzahl von Nebenwirkungen auf, die das Therapiemanagement von NET limitieren. Darunter fallen neben gastrointestinalen Beschwerden, nephrologische, hämatologische und hepatische Störungen auf. In mehreren Studien kam es zu Dosisreduzierungen oder Therapieabbrüchen aufgrund von intolerablen Nebenwirkungen, wobei insbesondere nephrotoxische Nebenwirkungen häufig vorkamen [31, 60, 89]. Zwei Patienten (2,7%) brachen in unserer Studie die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab und bei drei Patienten (4%) mussten Dosisreduzierungen vorgenommen werden. Dagegen wurde bei 29 Patienten (21,8%) in einer Studie von Clewemar et al. (N=133) die Therapie mit STZ/5FU aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Davon wurden am häufigsten nephrotoxische Nebenwirkungen dokumentiert [26]. Dies kann erfolgsversprechende Folgebehandlungen, wie die Durchführung von PRRT einschränken. Nieren- und knochenmarkschädigende Chemotherapien in der Voranamnese werden laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zur Behandlung von somatostatinrezeptor-positiven Tumoren als Risikofaktoren für PRRT angesehen [11, 115]. In Ramirez CAPTEM Studie wiesen ca. 40 % der Patienten Grad 3 und 4 Toxizitäten auf. Die Mehrzahl davon (75%) fielen auf Neutro-, Thrombo- und Lymphozytopenien [94]. In einer von Abdel-Rahman und Fouad durchgeführten Metaanalyse zu TMZ-Kombinationen mit 348 Patienten aus 16 Studien wurden ebenfalls vermehrt hämatotoxische Ereignisse 3. oder 4. Grades vermerkt [3]. Studien mit höheren DTIC Dosen, wie von Ramanathan und Bukowski, wiesen zu ca. 20% unerwünschte Ereignisse vierten Grades auf und ca. 90% gastrointestinale Beschwerden auf [15, 93]. Unsere Ergebnisse mit DTIC wiesen keine Grad 4 Ereignisse auf und nur eine Grad 3 Nebenwirkung (Emesis). Hämatologische und hepatotoxische Laborentgleisungen waren jeweils unter 20% bei allen Patienten repräsentiert. Bei 36% der Patienten wurde Übelkeit als Beschwerde dokumentiert, diese waren hauptsächlich mild und vorübergehend. Diese hohe Zahl, bedingt durch den emetogenen Charakter Dacarbazins, kann jedoch durch die neueren Generationen von Antiemetika deutlich reduziert werden [2].

Die Gabe von 650mg/m² Dacarbazin bietet eine nebenwirkungsarme Alternative zu höheren DTIC Dosen und Chemotherapeutika-Kombinationen mit Streptozotocin.

4.4 Fazit

Die Therapie mit low-dose Dacarbazin darf als effektive und sichere Option zur Behandlung von Patienten mit hoch differenzierten NEN in Betracht gezogen werden, insbesondere als Zweit- bzw. Drittlinientherapie bei pankreatischer Primärtumorlokalisation. Im Vergleich zu gängigen Streptozotocin-Kombinationen kann es annähernd vergleichbare Ergebnisse erzielen bei günstigerem Nebenwirkungsprofil; die Datenlage ist jedoch begrenzt. Ein Nachteil im Vergleich zu neueren Therapieregimen, wie CAPTEM, besteht in der intravenösen Applikation. Unsere Daten zeigen aber ein ähnliches Wirkungsspektrum von Dacarbazin zu Temozolomid und weisen zusätzlich den gesundheitsökonomischen Vorteil auf, dass ein einmaliger Zyklus DTIC 14-mal günstiger ist als die fünftägige Gabe von TMZ in Deutschland. Ebenso bei Lieferengpässen, wie 2019 für Streptozotocin, bietet sich DTIC als eine effektive Alternative an.

5 Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Wirksamkeit und die Toxizität von low-dose Dacarbazin ($650\text{mg}/\text{m}^2$) bei Patienten mit fortgeschrittenen, hoch differenzierten neuroendokrinen Neoplasien zu evaluieren.

Es wurden 75 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, hauptsächlich pankreatischen Ursprungs, aus der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Marburg retrospektiv untersucht. Der Erhebungszeitraum lag zwischen 1992 und 2013. Den Patienten wurde alle vier Wochen ein Zyklus $650\text{mg}/\text{m}^2$ Dacarbazin intravenös appliziert. Als Endpunkte wurden die objektive Ansprechrates nach RECIST 1.1 und das progressionsfreie Überleben festgelegt.

Die Resultate unserer Studie zeigten, dass 27% aller Patienten ein partielles Ansprechen unter einer low-dose Dacarbazingabe erreichten und im Median 24 Monate progressionsfrei blieben. In der Untergruppe der Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas erreichten sogar 32% ein partielles Ansprechen, welches im Median 27 Monate andauerte und der klinische Benefit betrug 66%. Prognostische Faktoren auf das Progressionsfreie Überleben wurden in einer univariaten Analyse untersucht. Dabei zeigte sich, dass ein radiologisches Ansprechen und ein Abfall von initial erhöhtem Chromogranin A im Serum unter Therapie signifikant ein verlängertes progressionsfreies Überleben aufwiesen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Therapie waren Übelkeit und Erbrechen ersten Grades und nur einmal wurde ein Grad Drei Ereignis dokumentiert.

Im Vergleich zu Standardtherapien, wie Streptozotocin- und Temozolomidkombinationen ist die Monotherapie mit low-dose Dacarbazin effektiv und tolerabel in der Behandlung neuroendokriner Neoplasien. Es zeigte in unserem Kollektiv mit überwiegend vorbehandelten Patienten eine gute Wirkung und stellt somit eine therapeutische Option als Zweit- oder Drittlinientherapie dar.

Summary

The aim of this study was to evaluate the efficiency and toxicity of a low dose dacarbazine regimen (650mg/m²) in patients with advanced, highly differentiated neuroendocrine neoplasms.

75 patients with neuroendocrine tumors predominantly of pancreatic origin were retrospectively examined at the Department of Internal Medicine at the University Hospital in Marburg. The period between 1992 and 2013 had been under survey. All subjects had been intravenously administered with a cycle of 650mg/m² dacarbazine. Objective response rate according to RECIST 1.1 and progression-free survival were determined as endpoints.

Results showed that 27% of all patients had an objective response under low dose dacarbazine treatment which lasted progression-free a median of 24 months. In the subgroup of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms even 32% had a partial remission with a median progression-free survival of 27 months, while the clinical benefit was 66%. An univariate analysis was used to assess prognostic markers of the progression-free survival. It showed that a radiological response and a decrease of initially enhanced chromogranin A in the serum during treatment increased progression-free survival significantly. Most common adverse events in treatment were nausea and grade 1 vomiting, only one grade 3 event had been documented.

In contrast to the standard therapy, like combinations of streptozocin and temozolomide, the low dose monotherapy with dacarbazine was effective and tolerable in the treatment of neuroendocrine neoplasms. It demonstrated a good outcome in our collective with predominantly pre-treated patients and thus it is a valid therapeutic option as second-line or third-line therapy.

6 Literatur

1. (2020) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. <https://lieferengpass.bfarm.de/ords/f?p=30274:3:2964604846648::NO:::>
Zugegriffen: 11. April 2020
2. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, Bertoli LF, Yunus F, Morrica B, Lordick F, Macciocchi A (2006) A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 17(9):1441–1449. doi:10.1093/annonc/mdl137
3. Abdel-Rahman O, Fouad M (2015) Temozolomide-based combination for advanced neuroendocrine neoplasms: a systematic review of the literature. *Future Oncol* 11(8):1275–1290. doi:10.2217/fon.14.302
4. Altimari AF, Badrinath K, Reisel HJ, Prinz RA (1987) DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 102(6):1009–1017
5. Arnold R (2005) Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(4):491–505. doi:10.1016/j.bpg.2005.03.006
6. Arnold R, Wilke A, Rinke A, Mayer C, Kann PH, Klose K-J, Scherag A, Hahmann M, Müller H-H, Barth P (2008) Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(7):820–827. doi:10.1016/j.cgh.2008.02.052
7. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE (1972) Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64(3):413–421
8. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregini E, Bombardieri E (1999) Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 86(5):858–865.

doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5<858::AID-CNCR23>3.0.CO;2-8

9. Bajetta E (2002) Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Annals of Oncology* 13(4):614–621. doi:10.1093/annonc/mdf064
10. Basu B, Sirohi B, Corrie P (2010) Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 17(1):R75-90. doi:10.1677/ERC-09-0108
11. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G (2008) Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35(10):1928. doi:10.1007/s00259-008-0914-y
12. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, Modlin IM, Krenning EP (2016) Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med* 46(3):225–238. doi:10.1053/j.semnuclmed.2015.12.003
13. Bodei L, Kidd MS, Singh A, Zwan WA, Severi S, Drozdov IA, Cwikla J, Baum RP, Kwekkeboom DJ, Paganelli G, Krenning EP, Modlin IM (2018) PRRT genomic signature in blood for prediction of ¹⁷⁷Lu-octreotate efficacy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45(7):1155–1169. doi:10.1007/s00259-018-3967-6
14. Bosman FT (2010) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva: World Health Organization. 2010; 4 ed
15. Bukowski RM, Tangen CM, Peterson RF, Taylor SA, Rinehart JJ, Eyre HJ, Rivkin SE, Fleming TR, Macdonald JS (1994) Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 73(5):1505–1508

16. Burkitt MD, Pritchard DM (2006) Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 24(9):1305–1320. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03130.x
17. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G (1995) Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch.* 425(6):547–560
18. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniewski P (2014) Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 371(3):224–233. doi:10.1056/NEJMoa1316158
19. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD (2015) Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 26(8):1604–1620. doi:10.1093/annonc/mdv041
20. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Lamarca Á, Barriuso J, Castaño Á, Benavent M, Alonso V, Riesco-Martínez MDC, Alonso-Gordoa T, Custodio A, Sánchez Cánovas M, Hernando Cubero J, López C, Lacasta A, Fernández Montes A, Marazuela M, Crespo G, Escudero P, Diaz JÁ, Feliciangeli E, Gallego J, Llanos M, Segura Á, Vilardell F, Percovich JC, Grande E, Capdevila J, Valle JW, García-Carbonero R (2019) Prediction of Progression-Free Survival in Patients With Advanced, Well-Differentiated, Neuroendocrine Tumors Being Treated With a Somatostatin Analog: The GETNE-TRASGU Study. *J. Clin. Oncol.* 37(28):2571–2580. doi:10.1200/JCO.19.00980
21. Chan J, Kulke M (2014) Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 15(3):365–379. doi:10.1007/s11864-014-0294-4

22. Cheng PN, Saltz LB (1999) Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 86(6):944–948
23. Cidon EU (2017) New therapeutic approaches to metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A glimpse into the future. *World J Gastrointest Oncol* 9(1):4–20. doi:10.4251/wjgo.v9.i1.4
24. Cives M, Strosberg J (2015) The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Drugs* 75(8):847–858
25. Cives M, Ghayouri M, Morse B, Brelsford M, Black M, Rizzo A, Meeker A, Strosberg J (2016) Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 23(9):759–767. doi:10.1530/ERC-16-0147
26. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B (2016) Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology* 103(3-4):345–353. doi:10.1159/000439086
27. Cloyd JM, Poultsides GA (2015) Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 21(32):9512–9525. doi:10.3748/wjg.v21.i32.9512
28. Creutzfeldt W (1996) Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 20(2):126–131
29. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, Granberg D (2013) Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology* 98(2):151–155. doi:10.1159/000354760
30. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3(10):1335–1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589

31. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin J-C, Duvillard P, Schlumberger M, Baere T de, Rougier P, Ruffie P, Elias D, Lasser P, Baudin E (2004) The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer* 40(4):515–520. doi:10.1016/j.ejca.2003.09.035
32. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, Carnaghi C, Somma L, Mazzaferro V, Visini M, Gebbia V, Tumolo S, Ballatore P (1995) A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patients with neuroendocrine tumours. A study by the Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) Group. *Ann Oncol* 6(1):77–79
33. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A (2017) Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer* 24(9):R315-R334. doi:10.1530/ERC-17-0012
34. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, Yagi OK, Ramos MFKP, Jacob CE, Barchi LC, Cecconello I, Ribeiro U, Zilberstein B (2017) GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOR: REVIEW AND UPDATE. *Arq Bras Cir Dig* 30(2):150–154. doi:10.1590/0102-6720201700020016
35. Dilz L-M, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, Weikersthal LF von, Pape U-F, Wiedenmann B, Pavel M (2015) Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 51(10):1253–1262. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.005
36. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M, Oberg K, Eriksson B, Skogseid B (2007) Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.* 13(10):2986–2991. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2053
37. ENETS - European Neuroendocrine Tumor Society Current Guidelines. ENETS Office. https://www.enets.org/current_guidelines.html. Zugriffen: 23. Juli 2019

38. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Oberg K (1990) Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 65(9):1883–1890
39. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Körner M, Rindi G, Wildi S (2008) Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 87(1):8–19. doi:10.1159/000111034
40. Fine RL, Gulati AP, Tsushima D, Mowatt KB, Oprescu A, Bruce JN, Chabot JA (2014) Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 32(3_suppl):179. doi:10.1200/jco.2014.32.3_suppl.179
41. Fjallskog M-LH, Janson ET, Falkmer UG, Vatn MH, Oberg KE, Eriksson BK (2008) Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 88(1):53–58. doi:10.1159/000117575
42. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Guggenberg E von, Bale R, Virgolini IJ (2007) 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48(4):508–518. doi:10.2967/jnumed.106.035667]
43. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A (2016) ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 103(2):186–194. doi:10.1159/000443172
44. Griniatsos J, Michail O (2010) Appendiceal neuroendocrine tumors: Recent insights and clinical implications. *World J Gastrointest Oncol* 2(4):192–196. doi:10.4251/wjgo.v2.i4.192

45. Guilmette JM, Nosé V (2018) Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol*. doi:10.1097/PAP.0000000000000201
46. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM (2008) Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 20(1):1–12. doi:10.1097/CCO.0b013e3282f1c595
47. Gut P, Komarowska H, Czarnywojtek A, Waligórska-Stachura J, Bączyk M, Ziemnicka K, Fischbach J, Wrotkowska E, Ruchała M (2015) Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn)* 19(3):176–183. doi:10.5114/wo.2015.52710
48. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM (2008) Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 19(10):1727–1733. doi:10.1093/annonc/mdn351
49. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan, Anthony K C, Modlin IM (2008) Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 113(10):2655–2664. doi:10.1002/cncr.23883
50. Imaoka H, Sasaki M, Takahashi H, Hashimoto Y, Ohno I, Mitsunaga S, Watanabe K, Umemoto K, Kimura G, Suzuki Y, Kan M, Ikeda M (2019) Alternate Endpoints for Phase II Trials in Advanced Neuroendocrine Tumors. *Oncologist* 24(1):47–53. doi:10.1634/theoncologist.2017-0651
51. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB (2004) The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr. Rev.* 25(3):458–511. doi:10.1210/er.2003-0014
52. Kelgiorgi D, Dervenis C (2017) Pancreatic neuroendocrine tumors: the basics, the gray zone, and the target. *F1000Res* 6. doi:10.12688/f1000research.10188.1
53. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM (1983) Therapy of malignant APUD cell tumors. Effectiveness of DTIC. *Cancer* 51(5):790–794
54. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S (2010) The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading,

- and staging systems. *Pancreas* 39(6):707–712. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ec124e
55. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E (2015) The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*:92–103. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.92
 56. Klöppel G (2017) Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 33(5):324–330. doi:10.1159/000481390
 57. Klöppel G, Perren A, Heitz PU (2004) The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 1014:13–27
 58. Kolasińska-Ćwikła A, Łowczak A, Maciejkiewicz KM, Ćwikła JB (2018) Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors - from oncology perspective. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 21(2). doi:10.5603/NMR.2018.0019
 59. Korse CM, Bonfrer JMG, Aaronson NK, Hart AAM, Taal BG (2009) Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 89(3):296–301. doi:10.1159/000162876
 60. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC (2004) Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 22(23):4762–4771. doi:10.1200/JCO.2004.04.024
 61. Kraywinkel Klaus Epidemiologie ausgewählter endokriner Tumoren in Deutschland *Onkologe* 2018 · 24:99–106, S 99–106
 62. Krug S, Boch M, Daniel H, Nimphius W, Müller D, Michl P, Rinke A, Gress TM (2015) Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms--Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLoS ONE* 10(12):e0143822. doi:10.1371/journal.pone.0143822

63. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS (2006) Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 24(3):401–406. doi:10.1200/JCO.2005.03.6046
64. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PP, Lamberts SW (1993) Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med* 20(4):283–292
65. Lamberts SW, van der Lely AJ, Herder WW de, Hofland LJ (1996) Octreotide. *N Engl J Med* 334(4):246–254. doi:10.1056/NEJM199601253340408
66. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM (2011) The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenteropancreatic System and Its Tumors: Part 2* 40(1):1–18
67. Lepage C, Bouvier AM, Faivre J (2013) Endocrine Tumours: Epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. *J. Clin. Oncol.* 168(4):R77-R83. doi:10.1530/EJE-12-0418
68. Leung HHW, Chan AWH (2019) Updates of pancreatic neuroendocrine neoplasm in the 2017 World Health Organization classification. *Surg Pract* 23(2):42–47. doi:10.1111/1744-1633.12353
69. Lewis MA, Hobday TJ (2012) Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol* 2012:973946. doi:10.1155/2012/973946
70. Lips CJM, Lentjes EGWM, Höppener JWM (2003) The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 40(Pt 6):612–627. doi:10.1258/000456303770367207
71. Maire F, Hammel P, Faivre S, Hentic O, Yapur L, Larroque B, Couvelard A, Zappa M, Raymond E, Lévy P, Ruszniewski P (2009) Temozolomide: a safe and effective treatment for malignant digestive endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 90(1):67–72. doi:10.1159/000225389
72. Masson P (1928) Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa. *Am J Pathol* 4, 181–212.

73. Mestier L de, Walter T, Brixi H, Evrard C, Legoux J-L, Boissieu P de, Hentic O, Cros J, Hammel P, Tougeron D, Lombard-Bohas C, Rebours V, Ruszniewski P, Cadiot G (2019) Comparison of Temozolomide-Capecitabine to 5-Fluorouracil-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses. *Neuroendocrinology* 108(4):343–353. doi:10.1159/000498887
74. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M (2004) Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol* 35(12):1440–1451
75. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M (2010) Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 17(9):2427–2443. doi:10.1245/s10434-010-1006-3
76. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI (2010) Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 31(2):169–188. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x
77. Modlin IM, Oberg K, and Chung DC (2008) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9,61–72.
78. Moertel CG, Hanley JA (1979) Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 2(4):327–334
79. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA (1980) Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 303(21):1189–1194. doi:10.1056/NEJM198011203032101
80. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D (1992) Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 326(8):519–523. doi:10.1056/NEJM199202203260804
81. Mueller D, Krug S, Majumder M, Rinke A, Gress TM (2016) Low dose DTIC is effective and safe in pretreated patients with well differentiated

- neuroendocrine tumors. *BMC Cancer* 16:645. doi:10.1186/s12885-016-2642-1
82. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (2018) About the SEER Program - SEER. <https://seer.cancer.gov/about/overview.html>. Zugegriffen: 19. Juli 2019
 83. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B (2010) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 17(4):909–918. doi:10.1677/ERC-10-0152
 84. Norlén O, Daskalakis K, Öberg K, Åkerström G, Stålberg P, Hellman P (2014) Indication for liver transplantation in young patients with small intestinal NETs is rare? *World J Surg* 38(3):742–747. doi:10.1007/s00268-013-2331-z
 85. Öberg KE (2012) The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24(4):282–293. doi:10.1016/j.clon.2011.08.006
 86. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA (2017) Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 19(12):991–1002. doi:10.1016/j.neo.2017.09.002
 87. Pape U-F, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B (2008) Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 113(2):256–265. doi:10.1002/cncr.23549
 88. Parmar S, Platanius LC (2005) Interferons. *Cancer treatment and research* 126:45–68
 89. Pavel ME, Dilz L-M, Denecke T, Steffen I, Prasad V, Pape U-F, Pascher A, Heetfeld M, Wiedenmann B (2014) Streptozocin-based chemotherapy in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 32(3_suppl):295. doi:10.1200/jco.2014.32.3_suppl.295
 90. Pavel M ea (2016) Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine

- neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* (International Journal for Basic and Clinical Studies on Neuroendocrine Relationships). doi:10.1159/000443167
91. Plöckinger U, Wiedenmann B (2005) Management of metastatic endocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 19(4):553–576. doi:10.1016/j.bpg.2005.02.013
 92. Portel-Gomes GM, Grimelius L, Johansson H, Wilander E, Stridsberg M (2001) Chromogranin A in human neuroendocrine tumors: an immunohistochemical study with region-specific antibodies. *Am J Surg Pathol* 25(10):1261–1267
 93. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, Carbone PP, Haller DG (2001) Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 12(8):1139–1143
 94. Ramirez RA, Beyer DT, Chauhan A, Boudreaux JP, Wang Y-Z, Woltering EA (2016) The Role of Capecitabine/Temozolomide in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist* 21(6):671–675. doi:10.1634/theoncologist.2015-0470
 95. Rindi G, Petrone G, Inzani F (2014) The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocrine Pathology* 25(2):186–192. doi:10.1007/s12022-014-9313-z
 96. Rinke A, Arnold R (2014) Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 32(1/2):2–13
 97. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape U-F, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 27(28):4656–4663. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510

98. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch D, Begum N (2018) Sks2-NEN. *Gastroenterologie* (56):583–681
99. Ritzel U, Leonhardt U, Stöckmann F, Ramadori G (1995) Treatment of metastasized midgut carcinoids with dacarbazine. *Am J Gastroenterol* 90(4):627–631
100. Rivera E, Ajani JA (1998) Doxorubicin, streptozocin, and 5-fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic islet-cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 21(1):36–38
101. Rote Liste 2016. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), 56. Aufl. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main
102. Ruszniewski P, Malka D (2000) Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 62 Suppl 1:79–83. doi:10.1159/000051860
103. S.Pecout, E. Baudin , A. Paoli , F. Maire , E. Terrebbonne , E. Mitry , M. Pavel , P. Ruszniewski , G. Cadiot , H. Brixi-Benmansour Efficacy and tolerance of chemotherapy with dacarbazine or temozolomide associated or not with 5-fluorouracil (5-FU) in endocrine carcinomas: A retrospective multicentric study from the Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE). *Journal of Clinical Oncology*. doi:10.1200/jco.2009.27.15s.e15523
104. Saif MW, Kaley K, Brennan M, Garcon MC, Rodriguez G, Rodriguez T (2013) A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *JOP* 14(5):498–501
105. Scalettar BA, Jacobs C, Fulwiler A, Prahl L, Simon A, Hilken L, Lochner JE (2012) Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol* 72(9):1181–1195. doi:10.1002/dneu.20984
106. Scarpa A, Chang DK, Nones K et al (2017) Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 543(7643):65–71. doi:10.1038/nature21063

107. Schmidt C, Bloomston M, Shah MH (2011) Well-differentiated neuroendocrine tumors: a review covering basic principles to loco-regional and targeted therapies. *Oncogene* 30(13):1497–1505. doi:10.1038/onc.2010.548
108. Schwartz LH, Litière S, Vries E de, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Shankar L, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, Hayes W, Hodi FS, Hoekstra OS, Huang EP, Lin N, Liu Y, Therasse P, Wolchok JD, Seymour L (2016) RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 62:132–137. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.081
109. Skipper HE, Schabel FM, Mellett LB, Montgomery JA, Wilkoff LJ, Lloyd HH, Brockman RW (1970) Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemother Rep* 54(6):431–450
110. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, Radice D, Antonuzzo A, Ricci S, Di Costanzo F, Fontana A, Gelsomino F, Luppi G, Nobili E, Galdy S, Cella CA, Sonzogni A, Pisa E, Barberis M, Fazio N (2016) Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. *Neuroendocrinology* 103(6):806–814. doi:10.1159/000444087
111. Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R, Baig G, Goddard C, Gibson NW, Slack JA (1987) Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 47(22):5846–5852
112. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al (2017) Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 376(2):125–135. doi:10.1056/NEJMoa1607427
113. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, Helm J, Kvols L (2011) First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 117(2):268–275. doi:10.1002/cncr.25425

114. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG (2005) Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J. Clin. Oncol.* 23(22):4897–4904. doi:10.1200/JCO.2005.03.616
115. Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, Kotzerke J, Buchmann I, Ezziddin S, Scheidhauer K, Krause BJ, Schmidt D, Amthauer H, Rösch F, Nagarajah J, Führer D, Lahner H, Pöpperl G, Hörsch D, Walter MA, Baum RP (2015) Peptide receptor radionuclide therapy for patients with somatostatin receptor expressing tumours. *DGN-Leitlinie (S1. Nuklearmedizin (54):1–11*
116. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Pitt HA (2005) Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann. Surg.* 241(5):776-83; discussion 783-5
117. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 10(9):1243–1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
118. Travis WD (2004) The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
119. Trillium GmbH MF (2019) Streptozocin zur Behandlung neuroendokriner Tumoren zugelassen. *Trillium Krebsmedizin* 2019
120. van Hazel GA, Rubin J, Moertel CG (1983) Treatment of metastatic carcinoid tumor with dactinomycin or dacarbazine. *Cancer Treat Rep* 67(6):583–585
121. Walter T, Bruneton D, Cassier PA, Hervieu V, Pilleul F, Scoazec JY, Chayvialle JA, Lombard-Bohas C (2010) Evaluation of the combination 5-

- fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Clin Colorectal Cancer* 9(4):248–254. doi:10.3816/CCC.2010.n.037
122. Watson GA, Ahmed Y, Picardo S, Chew S, Cobbe S, Mahony C, Crotty J, Wallis F, Shelly MJ, Kiely P, Ipadeola OB, Healy V, Osman N, Gupta RK (2018) Unusual Sites of High-Grade Neuroendocrine Carcinomas: A Case Series and Review of the Literature. *Am J Case Rep* 19:710–723. doi:10.12659/AJCR.908953
 123. Wiedenmann B, Franke WW, Kuhn C, Moll R, Gould VE (1986) Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83(10):3500–3504
 124. Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO (1998) Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J. Mol. Med.* 76(9):637–647
 125. Williams E (1963) The Classification of Carcinoid Tumours. *The Lancet* 281(7275):238–239. doi:10.1016/S0140-6736(63)90951-6
 126. World Health Organization WHO Classification of Tumors. WHO Blue Books, 5th edition. <https://whobluebooks.iarc.fr/>
 127. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J-N, Rashid A, Evans DB (2008) One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 26(18):3063–3072. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377
 128. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzsniowski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, van Cutsem E, Kulke MH, Hobday TJ, O'Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Luppi G, Posey JA, Wiedenmann B (2010) Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 28(1):69–76. doi:10.1200/JCO.2009.24.2669

129. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. (2011) Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors, 364. Aufl. New England Journal MEd
130. Zuetenhorst JM, Taal BG (2005) Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. Oncologist 10(2):123–131. doi:10.1634/theoncologist.10-2-123

7 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Dr. Adamkiewicz	Prof. Dr. Grzeschik
Prof. Dr. Bartsch	Prof. Dr. Hertl
Prof. Dr. Baum	Prof. Dr. Dr. Heverhagen
Prof. Dr. Becker	Dr. Heyse
PD Dr. Benes	Prof. Dr. Hilt
Prof. Dr. Berger	PD Dr. Hofer
Dr. Bette	PD Dr. Höffken
Prof. Dr. Bien	Prof. Dr. Hofmann
Prof. Dr. Bösner	Dr. Höglinger
Prof. Dr. Brehm	Prof. Dr. Hoyer
Prof. Dr. Burchert	Prof. Dr. Hundt
Prof. Dr. Cetin	Dr. Jerrentrup
Herr Cordes	PD Dr. Kalinowski
Prof. Dr. Czubayko	Prof. Dr. Dr. Kann
Prof. Dr. Dr. Daut	Prof. Dr. Kill
Prof. Dr. Donner-Banzhoff	Prof. Dr. Kinscherf
Prof. Dr. Ellenrieder	Prof. Dr. Kircher
Prof. Dr. Engenhart-Cabillic	Prof. Dr. Klose
Prof. Dr. Fendrich	PD Dr. Knipper
Dr. Feuser	Prof. Dr. Koch
PD Dr. Fritz	Prof. Dr. König
Prof. Dr. Fuchs-Winkelmann	Prof. Dr. Konrad
Prof. Dr. Geraedts	Prof. Dr. Koolman
Prof. Dr. Görg	Dr. Krones
Prof. Dr. Gress	Prof. Dr. Lill
PD Dr. Groß	Prof. Dr. Lingenfelder
Prof. Dr. Grundmann	Prof. Dr. Löffler

Prof. Dr. Lohoff
PD Dr. Lüers
Prof. Dr. Mahnken
Prof. Dr. Maier
Dr. Milani
Prof. Dr. Moll
PD Dr. Möller
Prof. Dr. Dr. Mueller
Prof. Dr. Müller
Dr. Müller
Prof. Dr. Mutters
Prof. Dr. Neubauer
Prof. Dr. Neumüller
Prof. Dr. Nimsky
Prof. Dr. Oertel
Prof. Dr. Oliver
Prof. Dr. Pagenstecher
Prof. Dr. Pfestroff
Prof. Dr. Pfingsten
Prof. Dr. Preisig-Müller
Dr. Pressel
Dr. Ramaswamy
Prof. Dr. Richter
Dr. Riera-Knorrenschild
PD Dr. Rinke
Prof. Dr. Riße
Prof. Dr. Roelcke
Dr. Rohlf
Prof. Dr. Röhm
Prof. Dr. Ruchholtz

Prof. Dr. Sahmland
Prof. Dr. Schäfer
Prof. Dr. Schneider
Prof. Dr. Schofer
Frau Schönbauer
PD Dr. Schütz
Dr. Schwarting
Prof. Dr. Seifart
Prof. Dr. Seitz
Prof. Dr. Sekundo
Prof. Dr. Steiniger
Dr. Stibane
Prof. Dr. Teymoortash
Prof. Dr. Timmesfeld
Dr. Toussaint
Prof. Dr. Vogelmeier
Prof. Dr. Vogt
Prof. Dr. Wagner
Prof. Dr. Weihe
Prof. Dr. Werner
PD Dr. Westermann
Prof. Dr. Wulf

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Anja Rinke für Ihr Engagement bedanken mich als Doktorandin übernommen zu haben. Unter Ihrer langjährigen Aufsicht und Dank Ihrer Hilfe war es mir möglich diese Arbeit zu beenden. Großen Dank gilt auch Ihrer sorgfältigen Durchsicht der Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Gress für die Möglichkeit an der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie am Universitätsklinikum Marburg meine Dissertation fertigen zu dürfen.

Herzlich bedanken möchte ich mich für die Unterstützung meiner ganzen Familie und besonderen Dank gebührt meinem besten Freund, Ehemann und größten Unterstützer Stefan, dem besten Sidekick aller Zeiten.

